

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 Y

*Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder
metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit
Cisplatin und Gemcitabin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte	40
4.2.5.2.2.1 Mortalität	41
4.2.5.2.2.2 Morbidität	41
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	44
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	45
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	47
4.2.5.3 Meta-Analysen	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1	Endpunkte – CA209-901.....	82
4.3.1.3.1.1	Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben.....	86
4.3.1.3.1.2	Endpunkt Morbidität – ORR.....	93
4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	101
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	108
4.3.1.3.1.5	Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ- C30.....	118
4.3.1.3.1.6	Endpunkte Verträglichkeit.....	127
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	134
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Mortalität – Gesamtüberleben.....	141
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt zur Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	141
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	142
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ- C30.....	147
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit.....	148
4.3.1.3.2.6	Gesamtfazit zu Subgruppenanalysen.....	150
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	151
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	151
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	151
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	151
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	152
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	152
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	152
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	155
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	155
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	155
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	155
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	156
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	157
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	157
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	158
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	159

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	159
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	160
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	161
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	162
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	162
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	163
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	173
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	174
4.6	Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		179
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		183
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		185
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		186
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		226
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		244

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901	18
Tabelle 4-3: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln bei der Auswertung des PFS	50
Tabelle 4-5: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung.....	53
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Demografie der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung des Erkrankungsstatus der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Folgetherapie nach Studienarm in der Studie CA209-901	72
Tabelle 4-16: Patientenfluss für die Behandlungsabschnitte der CA209-901 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-17: Status der Patient:innen zum Studienende der CA209-901 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	86
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CA209-901.....	87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus CA209-901.....	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus CA209-901 – Kaplan- Meier-Überlebensraten.....	90
Tabelle 4-25: Zusatzanalyse zum PFS aus CA209-901	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts ORR.....	93
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in der Studie CA209-901	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt ORR gemäß BICR aus der Studie CA209-901.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse zur BOR gemäß BICR aus der Studie CA209-901	96
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur TTR und DOR aus der Studie CA209-901	97
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D- VAS.....	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-901	102
Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteile der EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-901	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	105
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901	109
Tabelle 4-37: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-901.....	110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	111
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30.....	118
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209- 901	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	121
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit.....	127
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Verträglichkeit in der Studie CA209-901.....	130

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus der Studie CA209-901 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE-Hauptkategorien	132
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	135
Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CA209-901 und alle Effektmodifikatoren	138
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Übelkeit und Erbrechen aus der Studie CA209-901	142
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Schmerz aus der Studie CA209-901	143
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Schlaflosigkeit aus der Studie CA209-901	144
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zum globalen Gesundheitsstatus aus der Studie CA209-901	147
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE mit signifikantem Interaktionsterm aus der Studie CA209-901	149
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	153
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	153
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	154
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	154
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	156
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	157
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	157
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	158
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	160
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	160

Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901	164
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	173
Tabelle 4-65: Suchstrategie in EMBASE für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	180
Tabelle 4-66: Suchstrategie in MEDLINE für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	180
Tabelle 4-67: Suchstrategie in Cochrane für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	181
Tabelle 4-68: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf ClinicalTrials.gov	183
Tabelle 4-69: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im ICTRP	184
Tabelle 4-70: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-CTR...	184
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-901	227
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-901	245

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-901	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS aus CA209-901	92
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zur TTR aus der Studie CA209-901	99
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zur TTCR aus der Studie CA209-901	99
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zur DOR aus der Studie CA209-901	100
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zur DOCR aus der Studie CA209-901	100
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie CA209-901	106
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	113
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zu ersten Verschlechterung der Symptome Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	113
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	114
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	114
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	115
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	115
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	116
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	116
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	123
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	123
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	124
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der emotionalen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	124
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der kognitiven Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901	125

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der sozialen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901 125

Abbildung 4-23: Flow-Chart zum Patientenfluss in der CA209-901 243

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMS	Bristol Myers Squibb
BOR	bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CRF	Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4</i>
DBL	<i>Database Lock</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>)
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IDO-1	Indolamin-2,3-Dioxygenase-1
imUE	immunvermitteltes UE
IRT	interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>)
i. v.	intravenös
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LAG-3	<i>Lymphocyte-activation-gene-3</i>
MD	mittlere Differenz
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OESI	weitere UE von speziellem Interesse (<i>Other Events of Special Interest</i>)
OR	Odds Ratio
ORR	objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PR	partiellles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTCR	Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time To Response</i>)

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VEGF	<i>Vascular-Endothelial-Growth-Factor</i>
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

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen im Vergleich zu der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*).

Population, Intervention und Vergleichstherapie

Population

Die Population umfasst entsprechend der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Indikationserweiterung von Nivolumab erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom. Nivolumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als Erstlinientherapie in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin gegeben. Die Zielpopulation von Nivolumab umfasst somit ausschließlich Patient:innen, deren Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinbasierte Erstlinienchemotherapie zulassen.

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA definierte zVT für die vorliegende Fragestellung ist eine Chemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie, wobei eine Erhaltungstherapie nur für Patient:innen indiziert ist, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation (E1)	Erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinienchemotherapie geeignet sind.
Intervention (E2)	Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von Nivolumab als Monotherapie in den zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen.
Vergleichstherapie (E3)	Eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, jeweils in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen bzw. der deutschen klinischen Versorgungsrealität. ¹
Endpunkte (E4)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet.
Studientypen (E5)	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie.
Studiendauer (E6)	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
Sprache (E7)	Keine Einschränkung
Publikationstyp (E8)	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienresultatdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht ist verfügbar.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	
(1)	Die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin wird in der deutschen klinischen Versorgungsrealität abweichend von der Fachinformation als 21-tägige Zyklen verabreicht [1]. Es werden daher auch Studien eingeschlossen, in denen die Chemotherapie nach diesem Behandlungsschema verabreicht wird.

Als Ausschlusskriterium galt, wenn eines der definierten Einschlusskriterien nicht erfüllt war. Alle Studien, die mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß IQWiG herangezogen [2].

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt entsprechend den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [2].

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegenüber der zVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie in der eingeschlossenen RCT CA209-901 herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)
- Morbidität
 - Objektive Ansprechrates (ORR, *Objective Response Rate*)
 - Gesundheitszustand gemäß Visueller Analogskala des *European Quality of Life Group Five Dimensions* (EQ-5D-VAS)
 - Krankheitssymptomatik gemäß *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module* (EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwere UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Zum Therapieabbruch führende UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Fragestellung wird anhand der Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-901 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als einzig relevante RCT identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.2.3). In den Armen C und D der Studie wird Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Weiteren als Chemotherapie bezeichnet) gefolgt von einer

Nivolumab-Monotherapie direkt mit der alleinigen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin verglichen.

Population

Aus der Studie CA209-901 sind lediglich Patient:innen aus den Studienarmen C und D für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da nur in diesen beiden Studienarmen Patient:innen für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren und zugleich dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend mit Nivolumab behandelt worden sind.

Intervention

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde in der Studie CA209-901 entsprechend der Fachinformation von Nivolumab gegeben (für Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT festgelegt [3]. Für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, umfasst die zVT des Weiteren eine Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin wurde in der Studie CA209-901 in Anlehnung an die klinische Praxis in 3-wöchigen Zyklen gegeben (siehe Tabelle 4-12). Dieses Dosierungsschema weicht von der Fachinformation von Gemcitabin ab, die einen 4-wöchigen Zyklus vorsieht [4]. In verschiedenen Studien konnte jedoch eine geringere Toxizität des 3-wöchigen gegenüber dem 4-wöchigen Behandlungsschema bei vergleichbarer Wirksamkeit gezeigt werden, sodass das 3-wöchige Schema mittlerweile Standard in der klinischen Praxis ist [1, 5, 6]. Für Patient:innen, die während oder kurz nach der Chemotherapie einen Progress erlitten oder verstarben, ist die zVT in der vorliegenden Studie somit uneingeschränkt umgesetzt.

Für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei waren, war laut Studienprotokoll im Kontrollarm keine Erhaltungstherapie vorgesehen. Zu Studienbeginn der CA209-901 im Januar 2018 war eine cisplatinbasierte Chemotherapie der Behandlungsstandard in der Erstlinienbehandlung. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde erst im Januar 2021 in der Europäischen Union zugelassen, nachdem die Studie CA209-901 bereits 3 Jahre lief. Der zukünftige Stellenwert von Avelumab als Teil der Erstlinientherapie war folglich zu Studienbeginn noch nicht absehbar. Der Wandel in der Therapielandschaft mit der Etablierung von Avelumab als Erhaltungstherapie für progressionsfreie Patient:innen wurde jedoch von den Studienärzt:innen in der vorliegenden Studie CA209-901 berücksichtigt, sodass im Studienverlauf 32 Patient:innen (10,5 %) im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten.

Der sich verändernde Therapiestandard wurde durch die Studienärzt:innen mit dem Ziel adaptiert, die Patient:innen im Studienverlauf entsprechend dem zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Therapiestandard zu behandeln. Während der Chemotherapie-Phase wurde die zVT

mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vollständig umgesetzt. Nach Abschluss der Chemotherapie-Phase wurde die zVT für die Patient:innen, die nach Ende der Chemotherapie progressionsfrei waren, teilweise umgesetzt. Die Studie erfüllt somit in Anbetracht des Studienzeitraums bestmöglich die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die zVT. Zusammenfassend wird die vom G-BA festgelegte zVT für einen relevanten Anteil der Patient:innen in der Studie CA209-901 umgesetzt, so dass die Studie die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Ergebnisse

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,778 [0,633; 0,957] p = 0,0171 medianes Gesamtüberleben (Monate): 21,72 vs. 18,86 12-Monats-Überlebensraten (%): 70,2 vs. 62,7 24-Monats-Überlebensraten (%): 46,9 vs. 40,7	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Morbidität		
ORR		
ORR	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p = 0,0003 ORR (%): 57,6 vs. 43,1	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
BOR – CR	RR: 1,83 [1,27; 2,66] p = 0,0010 Rate an CR (%): 21,7 vs. 11,8	
<i>Zusatzanalysen zur ORR</i>		
TTR	HR: 0,888 [0,705; 1,120] p = 0,3099 Mediane TTR (Monate): 2,10 vs. 2,10	
TTCR	HR: 1,063 [0,695; 1,628] p = 0,8090 Mediane TTCR (Monate): 2,09 vs. 2,05	

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
DOR	HR: 0,635 [0,469; 0,861] p = 0,0033 Mediane DOR (Monate): 9,53 vs. 7,26	
DOCR	HR: 0,481 [0,262; 0,885] p = 0,0167 Mediane DOCR (Monate): 37,06 vs. 13,24	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
EQ-5D-VAS	HR: 1,077 [0,754; 1,538] p = 0,9349	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
Fatigue	HR: 1,137 [0,908; 1,423] p = 0,5942	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,073 [0,838; 1,374] p = 0,5440	
Schmerzen	HR: 1,053 [0,784; 1,413] p = 0,8082	
Dyspnoe	HR: 0,786 [0,587; 1,053] p = 0,1038	
Schlaflosigkeit	HR: 0,817 [0,599; 1,113] p = 0,1800	
Appetitminderung	HR: 1,122 [0,853; 1,475] p = 0,4332	
Obstipation	HR: 0,739 [0,550; 0,993] p = 0,0490	
Diarrhoe	HR: 0,468 [0,318; 0,691] p < 0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,972 [0,746; 1,266] p = 0,3411	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Körperliche Funktion	HR: 0,753 [0,580; 0,978] p = 0,0187	
Rollenfunktion	HR: 0,705 [0,551; 0,902] p = 0,0038	
Emotionale Funktion	HR: 0,798 [0,555; 1,148] p = 0,2479	
Kognitive Funktion	HR: 0,863 [0,657; 1,133] p = 0,2655	

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Soziale Funktion	HR: 0,959 [0,739; 1,244] p = 0,9923	
Verträglichkeit		
UE		
Jegliche UE	HR: 0,995 [0,845; 1,172] p = 0,8961	Höherer oder geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE	HR: 1,178 [0,972; 1,428] p = 0,0975	
SUE	HR: 0,913 [0,706; 1,180] p = 0,4851	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,091 [0,788; 1,510] p = 0,5971	
BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time To Response</i>); UE: unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,778 [0,633; 0,957]; p = 0,0171). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie um etwa 22 % gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das Gesamtüberleben wurde im Median um fast 3 Monate von 18,86 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 21,72 Monate im Nivolumab+Chemotherapie-Arm verlängert. Die Überlebensraten zu Monat 12 und 24 zeigen konsistent einen numerischen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT in Bezug auf das Gesamtüberleben lässt sich jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit quantifizieren, da die Aussagekraft der Studie CA209-901 bezüglich der Umsetzung der zVT im zweiten Teil der Studie Einschränkungen unterliegt (siehe Abschnitt 4.4.1). Dennoch zeigt Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie einen für die Patient:innen relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der in diesem palliativen Setting von großer Bedeutung ist. Insgesamt ergibt sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein **Anhaltspunkt**

für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Morbidität

ORR

Das klinische Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verbessert.

Die ORR, die kombinierte Rate aus vollständigem Ansprechen (CR, *Complete Response*) und partiellem Ansprechen (PR, *Partial Response*), war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (57,6 % vs. 43,1 %; relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,34 [1,14; 1,57]; $p = 0,0003$). Ein CR als bestes Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*) – und damit einen bildmorphologisch nicht mehr nachweisbaren Tumor – erreichten unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 21,7 % der Patient:innen. Im Vergleich hierzu erreichten dies im Chemotherapie-Arm hingegen nur etwa halb so viele Patient:innen (11,8 %). Dies entspricht ebenfalls einem signifikanten Vorteil der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein (RR [95%-KI]: 1,83 [1,27; 2,66]; $p = 0,0010$).

Das Ansprechen (CR oder PR) trat hierbei in beiden Studienarmen im Median gleich schnell ein (Nivolumab+Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,10; 2,14]; Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,07; 2,14]). Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (TTCR, *Time to Complete Response*) war in beiden Studienarmen ebenfalls nahezu identisch (2,09 Monate [95%-KI: 2,00; 2,10] vs. 2,05 Monate [95%-KI: 1,97; 2,14]).

Die Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration of Response*; entspricht CR bzw. PR) war hingegen im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm (9,53 Monate [95%-KI: 7,59; 15,08] vs. 7,26 Monate [95%-KI: 5,72; 8,90]; HR [95%-KI]: 0,635 [0,469; 0,861], $p = 0,0033$).

Die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR, *Duration of Complete Response*) und damit der Zeitraum der Tumorfreiheit konnte durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie besonders deutlich verlängert werden: Die mediane DOCR im Nivolumab+Chemotherapie-Arm war im Vergleich zum Chemotherapie-Arm um fast 24 Monate verlängert (37,06 Monate [95%-KI: 18,14; N.A.] vs. 13,24 Monate [95%-KI: 7,33; 18,40]). Das Risiko, nach einer CR einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte hierbei um mehr als die Hälfte signifikant reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,481 [0,262; 0,885], $p = 0,0167$). Diese erhebliche Verlängerung der Tumorfreiheit in Form der DOCR ist insbesondere vor dem Hintergrund der 24-monatigen Behandlungszeit im Nivolumab+Chemotherapie-Arm bedeutsam: Das CR hielt bei diesen Patient:innen im Median mehr als ein Jahr nach Ende der Therapie immer noch an.

Ein klinisches Ansprechen (CR bzw. PR) trat in beiden Studienarmen überwiegend bereits im ersten Studienabschnitt auf. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm, in dem Nivolumab bereits von Beginn der Behandlung an zusätzlich zur Chemotherapie gegeben wurde, sprachen im Studienverlauf wie oben beschrieben signifikant mehr Patient:innen auf die Therapie an als im Chemotherapie-Arm; doppelt so viele Patient:innen erreichten eine CR und damit eine Tumorfreiheit. Diese Tumorfreiheit blieb im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im zweiten Studienteil und über die Behandlungsphase hinaus signifikant länger erhalten als im Chemotherapie-Arm. Aus diesen deutlichen Vorteilen im klinischen Ansprechen ergibt sich ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Analog zum Gesamtüberleben ergibt sich insgesamt für das Ansprechen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß der EQ-5D-VAS traten in der Studie CA209-901 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zVT ist bezüglich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS folglich nicht belegt.

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zu Obstipation und Diarrhoe für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (Obstipation: HR [95%-KI]: 0,739 [0,550; 0,993], p-Wert: 0,0490; Diarrhoe: HR [95%-KI]: 0,468 [0,318; 0,691], p-Wert: < 0,0001). Für die anderen Symptomskalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben und dem Ansprechen ergibt sich insgesamt für die Krankheitssymptomatik ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus gemäß des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zur körperlichen Funktion und Rollenfunktion für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung auf der jeweiligen Funktionsskala war unter der Therapie mit Nivolumab in

Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (körperliche Funktion: HR [95%-KI]: 0,753 [0,580; 0,978], p-Wert: 0,0187; Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,705 [0,551; 0,902], p-Wert: 0,0038). Für die anderen Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen und zur Krankheitssymptomatik ergibt sich insgesamt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen unerwünschten Ereignisses (UE) zeigte sich in der Studie CA209-901 für die vier Hauptkategorien jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie ist somit vergleichbar mit der alleinigen Chemotherapie.

Ein **höherer oder geringerer Schaden** durch die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT ist somit **nicht belegt**.

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Zusatznutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von Bristol Myers Squibb (BMS) nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (Tabelle 4-46), bei denen nicht auszuschließen ist, dass es sich um Zufallsbefunde handelt.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose, die nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen ist [7]. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission. Patient:innen, die während oder nach der Erstlinientherapie einen Progress erleiden, stehen als Zweitlinientherapien nur wenige, begrenzt effektive Therapieoptionen zur Verfügung [8]. Somit besteht ein beträchtlicher therapeutischer Bedarf an wirksameren Erstlinientherapien, die das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern.

Für die zusammenfassende Betrachtung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im Vergleich zur zVT sind folgende Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien maßgeblich (siehe Tabelle 4-63):

- **Mortalität**
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens

- **Morbidität**
 - Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich des Ansprechens
 - Zusatznutzen bezüglich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS nicht belegt
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

- **Verträglichkeit**
 - Ein höherer oder geringerer Schaden durch die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT ist nicht belegt.

Als erstes Immunonkologikum konnte Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eine Zulassung in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei für Cisplatin geeigneten Patient:innen erlangen. Somit stellt Nivolumab seit über 20 Jahren die erste Weiterentwicklung der Erstlinientherapie in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie dar, bei der Patient:innen bereits ab Therapiebeginn von dem immunonkologischen Therapieansatz profitieren können.

Erstmalig konnte hierbei durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert werden. Dabei war in der Studie CA209-901 das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein statistisch signifikant um 22 % verringert. Auch für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

Der Vorteil im Gesamtüberleben der Patient:innen steht im Einklang mit der signifikanten Verbesserung im klinischen Ansprechen: Der Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit 21,7 % nahezu doppelt so hoch wie im Chemotherapie-Arm (11,8 %). Trotz einer auf maximal 24 Monate begrenzten Behandlungsdauer mit Nivolumab war die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 37,06 Monaten außerordentlich lang; sie wurde gegenüber dem Chemotherapie-Arm mit 13,24 Monaten nahezu verdreifacht. Diese Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen konnten somit durch die Therapie mit Nivolumab weit über den Behandlungszeitraum hinaus von einer längerfristigen Tumorfreiheit profitieren. Der Zeitpunkt, die Dauer und die Rate an vollständigem Ansprechen untermauern die Effektivität der gleichzeitigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und der Standard-Chemotherapie. Durch die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab wird dieser Effekt erhalten.

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin entsprach dem, welches aus vorangegangenen Studien mit Nivolumab oder den Chemotherapeutika bei Patient:innen mit Urothelkarzinom bereits bekannt war. Trotz der zusätzlichen Gabe von Nivolumab in der Kombination mit Chemotherapie waren die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Entwicklung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider: Für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie ergaben sich vereinzelt signifikante Vorteile im Vergleich zur zVT. Für alle anderen Aspekte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Ergebnisse in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Zusammenfassend steht Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom mit Nivolumab nun ein wirksamer Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit der Standard-Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin zur Verfügung, von dem die Patient:innen direkt von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren können. Durch die Kombinationstherapie mit Nivolumab erreichen deutlich mehr Patient:innen eine vollständige

und langanhaltende Remission, als mit der alleinigen Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin, was schließlich zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führt.

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin stellt somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV dar. Da die Umsetzung der zVT im Vergleichsarm im zweiten Teil der Studie CA209-901 Einschränkungen unterliegt, ist das Ausmaß der Effekte mit Unsicherheit behaftet und lässt sich nicht quantifizieren. **Folglich ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.**

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (Chemotherapie) in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom im Vergleich zu der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*).

Population

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen indiziert. Patient:innen im entsprechenden Anwendungsgebiet müssen somit für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sein [9].

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie, entsprechend der Fachinformation [9].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA definierte für Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie folgende zVT [3]:

„Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind).“

Nivolumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen [9]. Die Festlegung der zVT bleibt hiervon unberührt.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt.

Studientyp

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der zVT 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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs mit der zVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die

Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3. Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patient:innen vorlag.

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

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation (E1)	Erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinienchemotherapie geeignet sind.
Intervention (E2)	Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von Nivolumab als Monotherapie in den zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen.
Vergleichstherapie (E3)	Eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, jeweils in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen bzw. der deutschen klinischen Versorgungsrealität. ¹
Endpunkte (E4)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet.
Studientypen (E5)	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie.
Studiendauer (E6)	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab).
Sprache (E7)	Keine Einschränkung.
Publikationstyp (E8)	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht ist verfügbar.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	
(1)	Die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin wird in der deutschen klinischen Versorgungsrealität abweichend von der Fachinformation als 21-tägige Zyklen verabreicht [1]. Es werden daher auch Studien eingeschlossen, in denen die Chemotherapie nach diesem Behandlungsschema verabreicht wird.

Als Ausschlusskriterium galt, wenn eines der definierten Einschlusskriterien nicht erfüllt war. Alle Studien, die mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurde eine Suche nach RCT in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)
- EMBASE (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)
- CENTRAL – The Cochrane Central Register of Controlled Trials (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)

Für die Suchen in der jeweiligen Datenbank wurden leicht angepasste Suchstrategien angewendet, die in Anhang 4-A vollständig dargestellt sind. Im Volltext ausgeschlossene Studien sind in Anhang 4-C aufgelistet. Bei der Datenbanksuche nach RCT wurde ein jeweils für die Datenbank adäquater Filter verwendet [10]. Es wurden keine weiteren Einschränkungen der Suchkriterien nach Publikationszeitraum oder Sprache der Publikationen vorgenommen. Die Suche wurde am 14.05.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank CENTRAL in der Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-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 ebenfalls in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach relevanten klinischen Studien von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gesucht. Im Rahmen dieser Recherche sollten alle laufenden sowie abgebrochenen und abgeschlossenen relevanten Studien identifiziert werden.

Studienregister

Für die Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (WHO ICTRP) wurde die gleiche Suchstrategie verwendet. Die Strategie basierte auf der Suche nach dem Wirkstoff Nivolumab in Verbindung mit einer Eingrenzung auf das vorliegende Anwendungsgebiet (Urothel- bzw. Harnblasenkarzinom). Weitere Einschränkungen der Suchstrategie wurden nicht vorgenommen. Die detaillierte Dokumentation der jeweiligen Suchstrategie sowie die Anzahl der Suchergebnisse ist Anhang 4-B zu entnehmen. Die Suche wurde am 14.05.2024 durchgeführt.

Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche erfolgte zudem im Clinical-Data-Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). In beiden Ergebnisdatenbanken wurde ausschließlich nach Studien gesucht, die bereits durch die bibliografische Recherche bzw. die Suche in den Studienregistern identifiziert wurden.

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 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.

Es wurde eine Suche auf der Website des G-BA nach dem Stichwort „Nivolumab“ durchgeführt, um mögliche weitere unveröffentlichte Daten zu Studienmethodik oder -Ergebnissen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu finden. Die erhaltenen Suchergebnisse wurden auf Relevanz der Inhalte für die vorliegenden Nutzenbewertung geprüft. Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf die Dokumentation der zugrundeliegenden Suchstrategie verzichtet. Die Suche erfolgte am 14.05.2024.

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

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.

Sowohl die bibliografische Literaturrecherche als auch die Suche in den Studienregistern wurden nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung und anschließende Selektion der Suchergebnisse wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Im Falle abweichender Ergebnisse der beiden Personen wurden diese diskutiert und zum Konsens geführt.

Relevante Studien wurden in einem zweistufigen Selektionsprozess identifiziert: Zuerst wurden Treffer anhand eines Titel- und Abstract-Screenings als nicht-relevante Treffer identifiziert und ausgeschlossen. Daraufhin wurden verbliebene Treffer auf ihre Relevanz durch Sichtung des Volltextes geprüft.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

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

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patient:innen bzw. Behandler:innen,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

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

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

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

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

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [2]:

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [2].

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ 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.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT im Abschnitt 4.3.1.2 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials-(CONSORT-)Statements sowie anhand des CONSORT-Flow-Charts. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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.

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.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde die Studie CA209-901 identifiziert, wobei lediglich der Studienarm C (Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin [Teil 1] gefolgt von Nivolumab Monotherapie [Teil 2], im Folgenden als Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) und der Studienarm D (Cisplatin und Gemcitabin, im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet) für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Somit beziehen sich alle Angaben im Folgenden auf die Arme C und D aus der Studie CA209-901.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht (Männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Amerikas oder Alaskas vs. asiatisch vs. andere)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino vs. nicht berichtet)
- Region (Europa vs. Asien vs. USA vs. Rest der Welt)

Krankheitscharakteristika

- Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (Harnblase vs. Ureter vs. Urethra vs. Nierenbecken vs. andere)
- Tumorstadium bei initialer Diagnose (muskelinvasiv vs. nicht muskulinvasiv vs. metastasiert oder fortgeschritten, nicht resezierbar)
- Zeit seit initialer Diagnose (< 1 Jahr vs. > 1 Jahr)
- Lokalisation des Tumors bei Randomisierung (Harnblase vs. Ureter vs. Urethra vs. Nierenbecken vs. andere vs. nicht berichtet)
- Krankheitsstadium bei Randomisierung (Stadium III vs. Stadium IV vs. nicht berichtet)

- Geringfügig vorhandene histologische Varianten des Tumors bei Randomisierung (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom vs. kleinzelliges Karzinom vs. mikropapillär vs. *nested* vs. plasmazytoid vs. sarkomatoid keine Varianten vs. andere vs. nicht berichtet)
- Tumorstadium bei Randomisierung (metastasiert vs. lokal nicht resezierbar/nicht metastasiert vs. nicht berichtet)
- *Eastern-Cooperative-Oncology-Group*-(ECOG-)Status (0 vs. 1 vs. > 1)
- *Programmed-Death-Ligand-1*-(PD-L1-)Tumorzell-Expressionsstatus zu Baseline (berichtet im klinischen Datensatz) ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vs. unklar)
- Lebermetastasen (berichtet im CRF) (ja vs. nein)

Vorherige Krebstherapie

- Vorherige systemische Therapie (ja vs. nein)
- Art der vorherigen systemischen Therapie (*Anti-Programmed-Cell-Death-Protein-1* (Anti-PD-1) vs. Anti-PD-L1 vs. *Anti-Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-Protein-4* (Anti-CTL-4) vs. Kombination aus Anti-CTL4 und Anti-PD-1 vs. *Anti-Lymphocyte-activation-gene-3* (Anti-LAG-3) vs. Indolamin-2,3-Dioxygenase-1-(IDO-1-)Inhibitor vs. andere Immunotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie vs. *Vascular-Endothelial-Growth-Factor*-(VEGF-)Inhibitor vs. nicht zugeordnet)
- Setting einer vorherigen systemischen Therapie (adjuvante Therapie vs. neo-adjuvante Therapie vs. bei metastasierter Erkrankung vs. nicht berichtet)
- Zeit seit dem Ende der letzten vorherigen systemischen Therapie bis zur Randomisierung (< 3 Monate vs. 3 – 6 Monate vs. > 6 Monate vs. nicht berichtet)
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3 vs. ≥ 4 ; Median [Min; Max])
- Vorherige Radiotherapie (ja vs. nein)
- Zeit seit dem Ende der letzten Radiotherapie bis zur Randomisierung (< 3 Monate vs. 3 – 6 Monate vs. > 6 Monate vs. nicht berichtet)

Nachfolgende Krebstherapien

- Folgetherapien aufgeschlüsselt nach jeglicher Folgetherapie, nachfolgende Radiotherapie, nachfolgende Operation und nachfolgende systemische Therapien

4.2.5.2.2 Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte

Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte der vier Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Objektive Ansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*)
- Gesundheitszustand gemäß Visueller Analogskala des *European Quality of Life Group Five Dimensions* (EQ-5D-VAS)
- Krankheitssymptomatik gemäß *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module* (EORTC QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Verträglichkeit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE

Des Weiteren werden im Dossier Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (*PFS, Progression-free Survival*), zur Zeit bis zum Ansprechen (TTR, *Time to Response*) und Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration of Response*) dargestellt, da diese im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer klinischer Relevanz sind. Zusätzlich werden im Dossier ergänzend Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse (UESI; spezifische UE [*select AE*], immunvermittelte UE [imUE] und weitere UE von besonderem Interesse [OESI, *Other Events of Special Interest*]) sowie UE nach *Systemorganklasse* (SOC, *System Organ Class*) und *Preferred Term* (PT) – siehe separater Anhang 4-G – dargestellt.

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte erläutert und anschließend deren Operationalisierung in der Studie CA209-901 und die Validität beschrieben.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie als unbestritten patientenrelevanter Endpunkt [11]. Es kann zuverlässig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden [12].

Operationalisierung/Validität

Das Gesamtüberleben wird als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache definiert. Bei Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurde das Gesamtüberleben am letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen am Leben waren, zensiert. Patient:innen ohne Nachverfolgung nach Randomisierung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das Gesamtüberleben wurde während der Behandlungsphase kontinuierlich und nach Ende der Behandlung der Patient:innen alle 3 Monate erhoben. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden mittels Überlebenszeitanalysen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

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

4.2.5.2.2.2 Morbidität

ORR

Klinische Relevanz

Die ORR, und die in der ORR zusammengefassten Raten an vollständigem Ansprechen (CR, *Complete Response*) und partiellem Ansprechen (PR, *Partial Response*) werden von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA, *European Medicines Agency*) als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [11]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird die ORR von BMS als wichtiger klinisch relevanter Endpunkt angesehen.

Operationalisierung/Validität

Die ORR ist definiert als Anteil aller nicht zensierten randomisierten Patient:innen, die als bestes Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*) ein bestätigtes CR oder ein bestätigtes PR erreichen. Das BOR ist definiert als das beste Ansprechen – gemäß verblindetem unabhängigem und zentralem Review (BICR, *Blinded Independent Central Review*) unter Verwendung der Kriterien nach RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) – zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiv dokumentierten Progression oder dem Datum der nachfolgenden Therapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Operation), je nachdem, was zuerst eintritt. Bei Patient:innen ohne dokumentierte Progression oder nachfolgende Therapie tragen alle verfügbaren Angaben zum

Ansprechen zur Bestimmung des BOR bei. Die Bestätigung des Ansprechens ist mindestens 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen erforderlich. Neben der ORR sowie den Raten für CR und PR werden ebenfalls die Raten für Patient:innen mit stabiler Erkrankung und mit einer Progression berichtet. Tumoruntersuchungen zur Feststellung des Ansprechens fanden in der Studie CA209-901 im Rahmen des Screenings vor der Randomisierung, in Woche 9 und danach alle 8 Wochen statt. Nach 48 Wochen wurde das Intervall zwischen den Untersuchungen auf 12 Wochen verlängert. Die Tumoruntersuchungen wurden bis zu einer Progression, die sowohl durch die Prüfärzt:innen als auch das BICR bestätigt wurde, durchgeführt. In der Follow-up-Phase nach Ende der Studienbehandlung wurden die Tumoruntersuchungen in den gleichen Intervallen bis zur Progression durchgeführt, selbst wenn die Patient:innen bereits eine nachfolgende Krebstherapie begonnen hatten.

Die ORR und die Raten an PR und CR werden mittels binärer Analyse ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Der Endpunkt ORR ist uneingeschränkt als valide einzustufen, da er auf Basis definierter direkt messbarer Parameter mittels bildgebender Verfahren erhoben und anhand der etablierten Kriterien nach RECIST 1.1 durch das BICR beurteilt und ausgewertet wird [13].

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt. Die EQ-5D-VAS ist ein generisches Instrument zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitsstatus der Patient:innen. Die EQ-5D-VAS wird regelmäßig eingesetzt und ist in der Onkologie allgemein anerkannt [14]. Zudem wird sie vom G-BA regelhaft in der frühen Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; *Utility Score*) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit [15].

Zusätzlich enthält der EQ-5D eine VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Erhebung des Gesundheitszustandes mit der EQ-5D-VAS erfolgt 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 beantworten. Dabei steht 0 (am unteren Ende der Skala) für den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den denkbar besten Gesundheitszustand [16, 17]. Die EQ-5D-VAS ist ein anerkanntes, valides, generisches Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands und wird bei onkologischen Erkrankungen regelhaft eingesetzt.

Gemäß Protokoll wurde die EQ-5D-VAS in der Studie CA209-901 zu folgenden Zeitpunkten jeweils vor Gabe der Studienbehandlung erhoben:

- Arm C: In Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus; in Teil 2 an Tag 1 jedes Monotherapie-Zyklus für die ersten 6 Monate, danach alle 12 Wochen (entspricht jedem 3. Zyklus)
- Arm D: An Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und sechsten Chemotherapie-Zyklus. Für Patient:innen, die lokalen Richtlinien entsprechend zusätzliche Chemotherapie-Zyklen erhalten haben, wurde der Fragebogen beginnend mit Tag 1 des achten Zyklus in jedem 2. Zyklus weiterhin erhoben.

Zusätzlich wurde die EQ-5D-VAS in beiden Armen 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: 90 ± 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.

Die Ergebnisse der EQ-5D-VAS werden mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine *Minimal Important Difference* (MID) von 15 Punkten ausgewertet.

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV stellt die durch validierte Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik einen für die Patient:innen spürbaren, relevanten Effekt der Behandlung dar. Der G-BA und das IQWiG bewerten eine Verbesserung der Symptomatik ebenfalls als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

Operationalisierung/Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete patientenberichtete Fragebogen zur Erfassung von Symptomen und Lebensqualität in onkologischen Studien [18, 19]. Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 ein etabliertes und validiertes Instrument, das bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [20-22].

Der EORTC QLQ-C30 besteht insgesamt aus 30 Items, die sich auf wie folgt aufteilen:

- 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen),
- 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten),
- 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion),

- eine Skala zum globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (nachfolgend globaler Gesundheitsstatus genannt).

Hierbei bewerten die Patient:innen ihr Befinden jeweils auf einer Skala von 1 – 4 für die 28 Symptom- bzw. Funktionsitems und jeweils von 1 – 7 für die Items zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation dieser Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte bei den Skalen zur Funktion und zum globalen Gesundheitsstatus mit einer Verbesserung einhergehen und bei den Skalen/Items zur Symptomatik einer Verschlechterung entsprechen.

Der EORTC QLQ-C30 wurde an denselben Tagen wie die EQ-5D-VAS erhoben. Ausnahmen stellen die Visiten zum *Survival-Follow-up* dar, bei denen der EORTC QLQ-C30 nicht erhoben wurde.

Die 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und 5 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe) werden im vorliegenden Dossier in der Kategorie Morbidität zur Beschreibung der Krankheitssymptomatik dargestellt und ausgewertet. Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Dossier nicht dargestellt, da es als nicht patientenrelevant eingestuft wird.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 werden mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 10 Punkten ausgewertet.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt für die Bewertung von onkologischen Therapien ein zentrales Kriterium dar und ist grundsätzlich patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität

Häufig wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität in onkologischen Studien anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben (siehe vorheriger Abschnitt zur Morbidität) [18, 19]. Es handelt sich beim EORTC QLQ-C30 um ein validiertes und etabliertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen wurde [20-22].

Die 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden im vorliegenden Dossier in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt und ausgewertet (zur Beschreibung der verschiedenen Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 siehe vorheriger Abschnitt zur Morbidität).

Der EORTC QLQ-C30 wurde an denselben Tagen wie die EQ-5D-VAS erhoben. Ausnahmen stellen die Visiten zum *Survival-Follow-up* dar, bei denen der EORTC QLQ-C30 nicht erhoben wurde.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 werden mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 10 Punkten ausgewertet.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

UE reflektieren die Verträglichkeit einer Therapie. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren UE und SUE, für die Patient:innen unmittelbar erfahrbar und gilt als patientenrelevant.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* (Version 26.0) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des National Cancer Institute (NCI) in der Version 4.0 klassifiziert.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung gemeldet wurden. UE wurden im Verlauf der Studie CA209-901 kontinuierlich erhoben.

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu den Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE sowie der zum Therapieabbruch führenden UE.

Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d. h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Für die Auswertung der Studie CA209-901 wurden folgende PT ausgeschlossen, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind:

- Krebschmerzen
- Blasenkrebs
- Progression einer bösartigen Neubildung
- Lebermetastasen

- Lungenmetastasen
- Metastasen im Zentralnervensystem
- Wirbelsäulenmetastasen
- Tumor-bedingtes Fieber
- Noduläre Faszitis
- Adenoma sebaceum

Die Analysen erfolgten als Ereigniszeitanalysen auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis.

UESI: imUE, spezifische UE sowie OESI

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische imUE hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zuungunsten von Nivolumab. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in den Studien besonders überwacht; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation.

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

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

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

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

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

Die zu jedem imUE, spezifischen UE und OESI zugehörigen PT sind im separaten Anhang 4-G aufgelistet. Das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation wird nicht vorausgesetzt. Die zugrundeliegenden PT-Listen werden von BMS halbjährlich geprüft und entsprechend aktualisiert. Für die Analyse wird die jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zugrunde gelegt.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu imUE, zu spezifischen UE sowie zu OESI erfolgt hinsichtlich jeglicher UE, schwerer UE und SUE als Ereigniszeitanalysen auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Häufige UE auf SOC/PT-Ebene

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für schwere UE sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis aller erfassten UE (inkl. Progress der Grunderkrankung) gemäß den Anforderungen der Dossievorlage im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Zum Therapieabbruch führende UE werden auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Es wurden Standardverfahren und -software verwendet. Jegliche Signifikanztests werden mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ ohne Berücksichtigung von Multiplizität durchgeführt. Es werden für alle Effektschätzer 95-%-Konfidenzintervalle (KI) und für die Signifikanztests p-Werte dargestellt.

Stratifizierung

In der Studie CA209-901 wurde die Gesamtpopulation stratifiziert ausgewertet. Hierzu wurden die Randomisierungs-Strata herangezogen: PD-L1-Status (positiv vs. negativ); Lebermetastasen (ja vs. nein).

Ereigniszeitanalysen

Gesamtüberleben, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS sowie UE

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses zwischen den Behandlungsrmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige KI zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Das verwendete Cox-Modell enthielt die Behandlung als einzige abhängige Variable (außer bei den Analysen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS; hier wurde der Baseline-Wert

als Kovariate in das Modell aufgenommen). Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten (für das Gesamtüberleben: zu den Monaten 6, 12, 18 und 24) mit zugehörigen 95-%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Die Fragebögen wurden als Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 10 bzw. 15 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EQ-5D-VAS ausgewertet.

Für die UE-Hauptkategorien (Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und zum Therapieabbruch führender UE) wurden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung Kaplan-Meier-Kurven im separaten Anhang 4-G präsentiert. Bei häufigen UE nach SOC bzw. PT sowie den UESI wurde aufgrund der deutlich kleineren Anzahl an Ereignissen und der daraus folgenden schwierigen Interpretierbarkeit der Kaplan-Meier-Kurven ausschließlich eine tabellarische Darstellung gewählt.

Binäre Analysen

ORR

Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird mit den Effektschätzern Risikodifferenz (RD, bestimmt adjustiert für Strata mittels der Methode nach DerSimonian und Laird), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR; OR und RR bestimmt mittels Mantel-Haenszel-Test) dargestellt. Entsprechende Effektschätzer werden zusätzlich für den Vergleich der Raten an CR und PR zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.

Weitere Erläuterungen zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 (Zusatz- und Sensitivitätsanalysen) und Abschnitt 4.2.5.5 (Subgruppenanalysen).

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

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.

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. 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.

Nicht zutreffend; es liegt nur eine RCT in der vorliegenden Indikation vor, sodass eine meta-analytische Zusammenfassung mehrerer Studien nicht möglich ist.

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

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.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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

Zusatzanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival)

Das Gesamtüberleben ist, wie beschrieben, einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, erfordert jedoch unter Umständen eine lange Beobachtungsdauer und kann durch nachfolgende Krebstherapien beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist das PFS im Allgemeinen ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien, je nach Krankheitsstadium, neben Heilung und Verlängerung des Überlebens auch das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS, *Disease-Free Survival*) [11, 23].

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Tumorprogression gemäß BICR (anhand der RECIST-1.1-Kriterien) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen werden für die Analyse des PFS bei Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie zensiert. Detaillierte Zensierungsregeln sind in der folgenden Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln bei der Auswertung des PFS

Ereignis	Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung	Regel
Keine Tumoruntersuchung zu Baseline ¹	Zeitpunkt der Randomisierung	Zensierung
Keine Tumoruntersuchung post-Baseline und kein Tod ¹	Zeitpunkt der Randomisierung	Zensierung
Eine nachfolgende Krebstherapie, die ohne Tod oder Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien (vorher oder am selben Tag gemeldet) begonnen wurde	Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor oder am Tag des Beginns der nachfolgenden Krebstherapie	Zensierung
Keine Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien, kein Tod und keine nachfolgende Krebstherapie	Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung	Zensierung

Ereignis	Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung	Regel
Dokumentierte Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien und vorher keine neue Krebstherapie	Datum der ersten dokumentierten Progression gemäß RECIST v1.1 (ausgenommen klinische Progression)	Progression
Tod ohne Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien und vorher keine neue Krebstherapie	Datum des Todes	Progression
<p>PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); RECIST: <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i></p> <p>(1) Tumorbeurteilungen und eventuelle Todesfälle, die nach Beginn der nachfolgenden Krebstherapie eintreten, werden nicht berücksichtigt.</p>		

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

Zusatzanalysen für den Endpunkt ORR

TTR:

Die TTR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR bzw. PR), wie vom BICR bewertet. Die TTR wird nur für Patient:innen mit bestätigtem Ansprechen (CR bzw. PR) mittels Ereigniszeitanalyse analog zum Gesamtüberleben ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Auswertungen analog zur TTR wurden für die Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (TTCR, *Time to Complete Response*) durchgeführt.

DOR:

Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten bestätigten dokumentierten Ansprechens (CR bzw. PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression des Tumors gemäß BICR anhand RECIST-1.1-Kriterien oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die eine nachfolgende Therapie begannen, ohne dass zuvor eine Progression gemeldet wurde, wurden bei der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. Bei Patient:innen, die starben, ohne dass zuvor eine Progression gemeldet wurde, wurde davon ausgegangen, dass die Erkrankung am Tag ihres Todes fortgeschritten war. Bei Patient:innen, die weder eine Progression aufwiesen noch starben, wurde die DOR am Datum der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Die DOR wird nur für Patient:innen mit bestätigtem Ansprechen (CR bzw. PR) mittels Ereigniszeitanalyse analog zum Gesamtüberleben ausgewertet. Analog wird zusätzlich die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR, *Duration of Complete Response*) dargestellt.

Zusatzanalysen für EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS als kontinuierliche Analysen

Für diese Endpunkte wurde jeweils mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measurements*) die Analyse zur mittleren

Änderung der jeweiligen Scores während der Behandlung, des Follow-ups und des Survival-Follow-ups durchgeführt. Dabei wurde jeweils die Änderung bei jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Wert zu Baseline als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Erhebungszeitpunkt und die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt wurden als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Baseline und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die Erhebungszeitpunkte wurden als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patient:innen pro Behandlungsarm berücksichtigt. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden *Compound Symmetry* bzw. danach *Auto-Regressive Covariance* als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline je Behandlungsarm sowie die entsprechende mittlere Differenz (MD) zwischen den Behandlungsarmen wurden als *least squares means* aus dem MMRM ermittelt. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von *Hedges' g* wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: MD geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit $1 - [3/(4*(\text{Gesamtzahl Patient:innen} - 2) - 1)]$. Um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten MD zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95-%-KI von *Hedges' g* (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [2]. Die Ergebnisse werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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.

Subgruppenanalysen

In der Studie CA209-901 wurden gemäß Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) für das Gesamtüberleben und die UE Subgruppenanalysen präspezifiziert (siehe Tabelle 4-5). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die folgenden Subgruppenanalysen mit präspezifizierten Trennpunkten für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-VAS, Krankheitssymptomatik bzw. Globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 und die Hauptkategorien der UE durchgeführt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung

Subgruppe	Trennpunkte (kategoriale Operationalisierung)
Alter	< 65 ≥ 65 und < 75 ≥ 75
Region	USA Asien EU Rest der Welt
Geschlecht	Männlich Weiblich
Abstammung	Weiß Schwarz oder afroamerikanisch ¹ Asiatisch Ureinwohner Amerikas und Alaskas ¹ Andere
ECOG-Status zu Studienbeginn	0

Subgruppe	Trennpunkte (kategoriale Operationalisierung)
	1 > 1 ¹
PD-L1-Status (klinische Datenbank)	Positiv: $\geq 1\%$ Negativ: $< 1\%$ Unklar ¹
PD-L1-Status (IRT)	Positiv: $\geq 1\%$ Negativ: $< 1\%$ /Unklar
Lebermetastasen (CRF)	Ja Nein
Lebermetastasen (IRT)	Ja Nein
Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Stadium III Stadium IV Nicht berichtet ¹
Vorherige Strahlentherapie	Ja Nein
Vorherige systemische Krebstherapie	Ja Nein
CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; IRT: interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>)	
(1) Diese Subgruppe wird nicht dargestellt, da sie weniger als 10 Patient:innen umfasst.	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen wurden wie im Studienprotokoll und SAP vorgesehen verwendet; sie orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

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

Time-to-event-Analysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet.

Weitere Punkte

Folgende Kriterien wurden berücksichtigt:

- Subgruppen mit weniger als 10 Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.
- Darüber hinaus wurden für Endpunkte mit binären Ereignissen die Subgruppenanalysen zu einem Subgruppenfaktor jeweils nur dann vorgenommen, wenn mindestens eine der entsprechenden Subgruppen bei dem jeweiligen Endpunkt mindestens zehn Ereignisse enthielt (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2).
- Ergebnisse zu häufigen UE nach SOC/PT wurden nur berechnet und dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtanalyse statistisch signifikant war. Zu gemäß Studienprotokoll definierten Ereignissen (UESI) sowie den UE-Hauptkategorien (jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtanalyse dargestellt.
- Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen wurden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ wurden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtanalyse mit einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Die vollständigen Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Zusatznutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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). 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, Glennay 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.*

Nicht zutreffend; es wurde kein indirekter Vergleich 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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209-901	Ja	ja	laufend	Seit 01/2018 Datenschnitte: 22.11.2022 (Interimsanalyse zum OS) 23.06.2023 (Finale Analyse)	<u>Arm A:</u> Nivolumab + Ipilimumab ¹ <u>Arm B:</u> Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin oder Carboplatin und Gemcitabin) ¹ <u>Arm C:</u> Nivolumab + Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin) <u>Arm D:</u> Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin)
OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)					
(1) Für die vorliegende Nutzenbewertung sind lediglich die Arme C und D relevant (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand 14.05.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
/	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

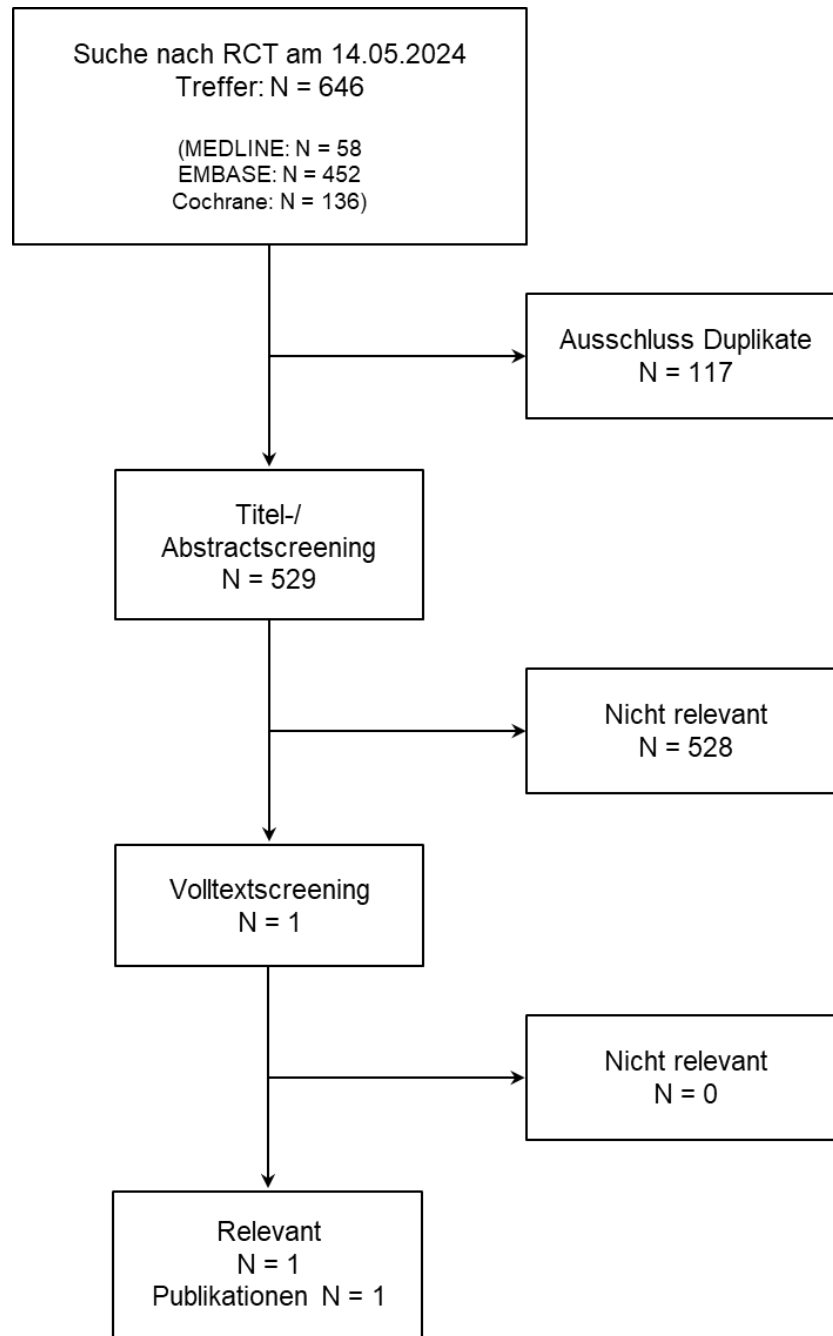


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde am 14.05.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Es wurden insgesamt 646 Treffer gefunden. Nach dem Ausschluss von Duplikaten und einem Titel- und Abstractscreening, basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2, wurde ein Treffer für das Volltextscreening identifiziert. Es handelt sich hierbei um die Publikation der Studienergebnisse der Studie CA209-901.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-901	Clinicaltrials.gov [24] EU-CTR: [25] WHO ICTRP ¹ : Registereinträge [26-28]	ja	ja	laufend
<p>(1) Im WHO ICTRP-Studienregister sind drei Einträge für die Studie CA209-901 zu finden. EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; WHO: <i>World Health Organization</i> 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.</p>				

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

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand 14.05.2024.

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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der 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)
Nicht zutreffend	-	-	-	-
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Informationen in Tabelle 4-9 haben den Stand vom 14.05.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie¹						
CA209-901	ja	ja	nein	ja [29, 30]	ja [24-28]	ja [31]
<p>(1) In der Studie CA209-901 ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestmöglich umgesetzt. Die Studie stellt die bestverfügbare Evidenzgrundlage für die frühe Nutzenbewertung dar und wird im Folgenden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-901	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom	ITT-Population¹ Arm C: Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Gemcitabin und Cisplatin) (N = 304) Arm D: Chemotherapie (Gemcitabin und Cisplatin) (N = 304)	Screening: bis zu 45 Tage vor Unterschreiben der Einwilligungserklärung Behandlung: Nivolumab + Chemotherapie: Bis zu 6 Zyklen Chemotherapie gefolgt von Nivolumab-Monotherapie (insgesamt bis zu 24 Monate) Chemotherapie: Bis zu 6 Zyklen Chemotherapie Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 22.11.2022 (verblindete Interimsanalyse zum OS/PFS) 2. Datenschnitt: 23.06.2023 (Finale Analyse zum OS/PFS)	Orte: 135 Standorte in 29 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Peru, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, USA) Zeitraum: Seit 01/2018	<u>Primäre Endpunkte (kombiniert):</u> OS, PFS <u>Sekundäre und explorative Endpunkte:</u> ORR, DOR, TTR, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, UE

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
<p>DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D-VAS European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; ORR: objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time To Response</i>); UE: unerwünschtes Ereignis</p>						
<p>(1) Relevant für das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers sind die Studienarme C und D. Die Arme A und B, in denen Nivolumab abweichend von der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet wurde, sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.</p>						

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

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CA209-901	<p><u>Nivolumab + Chemotherapie</u></p> <p>Teil 1: Bis zu 6 Zyklen: <u>Nivolumab</u> 360 mg i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus + <u>Gemcitabin</u> 1000 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + <u>Cisplatin</u> 70 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus</p> <p>Teil 2: <u>Nivolumab-Monotherapie</u> 480 mg i. v. alle 4 Wochen (Beginn der Monotherapie 3 Wochen nach der letzten kombinierten Gabe von Nivolumab und Chemotherapie)</p>	<p><u>Chemotherapie</u></p> <p>Bis zu 6 Zyklen: <u>Gemcitabin</u> 1000 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + <u>Cisplatin</u> 70 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus</p>	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>Cisplatin/Gemcitabin:</u> orale antiemetische Vorbehandlung nach lokalem Standard (empfohlen waren Dexamethason, eine äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids oder ein 5-HT3-Rezeptorantagonist)</p> <p><u>Cisplatin:</u> intravenöse Hydrierung vor Cisplatin-Infusion sowie Gabe von Mannitol nach Cisplatin-Infusion nach lokalem Standard.</p> <p>Prädiagnostik</p> <p><u>Cisplatin:</u> Audiometrische Untersuchung</p>
i. v.: Intravenös			

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

Populationscharakteristika	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)	Gesamt (N = 608)
Alter [Jahre]			
Mittelwert	63,7	64,3	64,0
Median	65,0	65,0	65,0
Min; Max	32; 86	35; 85	32; 86
SD	9,5	9,4	9,5

Populationscharakteristika	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)	Gesamt (N = 608)
Alterskategorie I [n (%)]			
< 65	150 (49,3)	148 (48,7)	298 (49,0)
≥ 65	154 (50,7)	156 (51,3)	310 (51,0)
Alterskategorie II [n (%)]			
< 65	150 (49,3)	148 (48,7)	298 (49,0)
≥ 65 und < 75	120 (39,5)	116 (38,2)	236 (38,8)
≥ 75	34 (11,2)	40 (13,2)	74 (12,2)
Alterskategorie III [n (%)]			
< 65	150 (49,3)	148 (48,7)	298 (49,0)
≥ 65 und < 75	120 (39,5)	116 (38,2)	236 (38,8)
≥ 75 und < 85	31 (10,2)	38 (12,5)	69 (11,3)
≥ 85	3 (1,0)	2 (0,7)	5 (0,8)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	236 (77,6)	234 (77,0)	470 (77,3)
Weiblich	68 (22,4)	70 (23,0)	138 (22,7)
Abstammung [n (%)]			
Weiß	211 (69,4)	225 (74,0)	436 (71,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (0,7)	2 (0,3)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Asiatisch	75 (24,7)	63 (20,7)	138 (22,7)
Andere	17 (5,6)	13 (4,3)	30 (4,9)
Ethnie [n (%)]			
Hispanisch oder Latino	38 (12,5)	33 (10,9)	71 (11,7)
Nicht hispanisch oder Latino	118 (38,8)	119 (39,1)	237 (39,0)
Nicht berichtet	148 (48,7)	152 (50,0)	300 (49,3)
Region [n (%)]			
Europa	134 (44,1)	142 (46,7)	276 (45,4)
Asien	72 (23,7)	61 (20,1)	133 (21,9)
USA	19 (6,3)	21 (6,9)	40 (6,6)
Rest der Welt	79 (26,0)	80 (26,3)	159 (26,2)

Tabelle 4-14: Charakterisierung des Erkrankungsstatus der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)	Gesamt (N = 608)
Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose [n (%)]			
Harnblase	235 (77,3)	219 (72,0)	454 (74,7)
Ureter	23 (7,6)	33 (10,9)	56 (9,2)
Urethra	10 (3,3)	6 (2,0)	16 (2,6)
Nierenbecken	33 (10,9)	44 (14,5)	77 (12,7)
Andere	3 (1,0)	2 (0,7)	5 (0,8)
Tumorstadium bei initialer Diagnose [n (%)]			
Muskelinvasiv	133 (43,8)	114 (37,5)	247 (40,6)
Nicht muskelinvasiv	66 (21,7)	47 (15,5)	113 (18,6)
Metastasiert oder fortgeschritten, nicht resezierbar	105 (34,5)	143 (47,0)	248 (40,8)
Zeit seit initialer Diagnose [Jahre]			
Median	0,51	0,36	0,45
Min; Max	0,0; 27,8	0,0; 23,9	0,0; 27,8
Zeit seit initialer Diagnose [n (%)]			
< 1 Jahr	179 (58,9)	199 (65,5)	378 (62,2)
≥ 1 Jahr	125 (41,1)	105 (34,5)	230 (37,8)
Lokalisation des Tumors bei Randomisierung [n (%)]			
Harnblase	235 (77,3)	221 (72,7)	456 (75,0)
Ureter	22 (7,2)	29 (9,5)	51 (8,4)
Urethra	13 (4,3)	7 (2,3)	20 (3,3)
Nierenbecken	32 (10,5)	45 (14,8)	77 (12,7)
Andere	0	0	0
Nicht berichtet	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Krankheitsstadium bei Randomisierung [n (%)]			
Stadium III	37 (12,2)	28 (9,2)	65 (10,7)
Stadium IV	265 (87,2)	274 (90,1)	539 (88,7)
Nicht berichtet	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Geringfügig vorhandene histologische Varianten des Tumors bei Randomisierung [n (%)]			
Adenokarzinom	53 (17,4)	50 (16,4)	103 (16,9)
Plattenepithelkarzinom	20 (6,6)	23 (7,6)	43 (7,1)
Kleinzelliges Karzinom	4 (1,3)	3 (1,0)	7 (1,2)

Populationscharakteristika	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)	Gesamt (N = 608)
Mikropapillär	17 (5,6)	16 (5,3)	33 (5,4)
<i>Nested</i>	0	2 (0,7)	2 (0,3)
Plasmazytoid	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
Sarkomatoid	4 (1,3)	3 (1,0)	7 (1,2)
Keine Varianten	150 (49,3)	142 (46,7)	292 (48,0)
Andere	53 (17,4)	61 (20,1)	114 (18,8)
Nicht berichtet	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Tumorstadium bei Randomisierung [n (%)]			
Metastasiert	261 (85,9)	269 (88,5)	530 (87,2)
Lokal nicht resezierbar/ nicht metastasiert	41 (13,5)	33 (10,9)	74 (12,2)
Nicht berichtet	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
ECOG-Status [n (%)]			
0	162 (53,3)	162 (53,3)	324 (53,3)
1	140 (46,1)	142 (46,7)	282 (46,4)
> 1	2 (0,7)	0	2 (0,3)
PD-L1-Tumorzell-Expressionsstatus zu Baseline (berichtet im CRF) [n (%)]			
≥ 1 %	112 (36,8)	109 (35,9)	221 (36,3)
< 1 %	192 (63,2)	195 (64,1)	387 (63,7)
Unklar	0	0	0
Lebermetastasen (berichtet im CRF) [n (%)]			
Ja	62 (20,4)	62 (20,4)	124 (20,4)
Nein	242 (79,6)	242 (79,6)	484 (79,6)
Vorherige systemische Therapie [n (%)]			
Ja	88 (28,9)	68 (22,4)	156 (25,7)
Nein	216 (71,1)	236 (77,6)	452 (74,3)
Art der vorherigen systemischen Therapie [n (%)]			
Anti-PD-1	0	0	0
Anti-PD-L1	0	0	0
Anti-CTLA-4	0	0	0
Kombination aus Anti-CTLA4 und Anti-PD-1	0	0	0
Anti-LAG-3	0	0	0
IDO-1-Inhibitor	0	0	0
Andere Immuntherapie	33 (10,9)	33 (10,9)	66 (10,9)

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

Populationscharakteristika	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)	Gesamt (N = 608)
Platinbasierte Chemotherapie	38 (12,5)	19 (6,3)	57 (9,4)
VEGF-Inhibitor	0	0	0
Nicht zugeordnet	58 (19,1)	45 (14,8)	103 (16,9)
Setting der vorherigen systemischen Therapie [n (%)]			
Adjuvante Therapie	54 (17,8)	40 (13,2)	94 (15,5)
Neo-adjuvante Therapie	29 (9,5)	22 (7,2)	51 (8,4)
Bei metastasierter Erkrankung	3 (1,0)	1 (0,3)	4 (0,7)
Nicht berichtet	5 (1,6)	6 (2,0)	11 (1,8)
Zeit seit dem Ende der letzten vorherigen systemischen Therapie bis zur Randomisierung [n (%)]			
< 3 Monate	11 (3,6)	9 (3,0)	20 (3,3)
3 – 6 Monate	7 (2,3)	7 (2,3)	14 (2,3)
> 6 Monate	67 (22,0)	48 (15,8)	115 (18,9)
Nicht berichtet	219 (72,0)	240 (78,9)	459 (75,5)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien [n (%)]			
0	216 (71,1)	236 (77,6)	452 (74,3)
1	86 (28,3)	68 (22,4)	154 (25,3)
2	2 (0,7)	0	2 (0,3)
3	0	0	0
≥ 4	0	0	0
Median (Min; Max)	0,0 (0; 2)	0,0 (0; 1)	0,0 (0; 2)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]			
Ja	26 (8,6)	24 (7,9)	50 (8,2)
Nein	278 (91,4)	280 (92,1)	558 (91,8)
Zeit seit dem Ende der letzten Radiotherapie bis zur Randomisierung [n (%)]			
< 3 Monate	12 (3,9)	10 (3,3)	22 (3,6)
3 – 6 Monate	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
> 6 Monate	11 (3,6)	9 (3,0)	20 (3,3)
Nicht berichtet	280 (92,1)	283 (93,1)	563 (92,6)
CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); CTLA-4: <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; IDO-1: <i>Indolamin-2,3-Dioxygenase-1</i> ; LAG-3: <i>Lymphocyte-activation-gene-3</i> ; PD-1: <i>Programmed Cell Death Protein-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; SD: Standardabweichung; VEGF: <i>Vascular-Endothelial-Growth-Factor</i>			

Tabelle 4-15: Folgetherapie nach Studienarm in der Studie CA209-901

Patient:innen mit Folgetherapie [n (%)]	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)
Jegliche Folgetherapie¹	127 (41,8)	171 (56,3)
Nachfolgende Radiotherapie	31 (10,2)	36 (11,8)
Nachfolgende Operation	26 (8,6)	22 (7,2)
Nachfolgende systemische Therapie	108 (35,5)	156 (51,3)
Anti-PD-1	22 (7,2)	72 (23,7)
• Cemiplimab	0	1 (0,3)
• Antineoplastisches Studienpräparat	0	2 (0,7)
• Immuntherapeutisches Studienpräparat	0	2 (0,7)
• Nivolumab	6 (2,0)	5 (1,6)
• Pembrolizumab	14 (4,6)	54 (17,8)
• Sintilimab	2 (0,7)	2 (0,7)
• Toripalimab	0	6 (2,0)
Anti-PD-L1	3 (1,0)	52 (17,1)
• Atezolizumab	0	13 (4,3)
• Avelumab	3 (1,0)	32 (10,5)
• Durvalumab	0	7 (2,3)
Kombination aus Anti-CTLA4 und Anti-PD-1	1 (0,3)	0
• Ipilimumab/Nivolumab	1 (0,3)	0
Andere Immuntherapie	3 (1,0)	2 (0,7)
• Intravesikale Gabe eines BCG-Lebensimpfstoffs	1 (0,3)	0
• Interleukin-2	0	1 (0,3)
• Immuntherapeutisches Studienpräparat	1 (0,3)	0
• Thymalfasin	0	1 (0,3)
• Toll-like-Rezeptor-Agonist	1 (0,3)	0
Platinbasierte Chemotherapie	25 (8,2)	26 (8,6)
• Carboplatin	12 (3,9)	7 (2,3)
• Carboplatin/Gemcitabin	1 (0,3)	0
• Carboplatin/Paclitaxel	1 (0,3)	0

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

Patient:innen mit Folgetherapie [n (%)]	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)
• Cisplatin	11 (3,6)	18 (5,9)
• Cisplatin/Gemcitabin	1 (0,3)	2 (0,7)
Keiner Kategorie zugeordnete Therapien	91 (29,9)	81 (26,6)
• Antineoplastische Therapie	2 (0,7)	3 (1,0)
• Axitinib	1 (0,3)	0
• Brentuximab-Vedotin	2 (0,7)	1 (0,3)
• Cabozantinib	2 (0,7)	4 (1,3)
• Cadonilimab	1 (0,3)	0
• Catequentinib	0	2 (0,7)
• Disitamab-Vedotin	3 (1,0)	2 (0,7)
• Docetaxel	10 (3,3)	5 (1,6)
• Doxorubicin	0	3 (1,0)
• Enfortumab-Vedotin	10 (3,3)	9 (3,0)
• Erdafitinib	6 (2,0)	4 (1,3)
• Fluorouracil	1 (0,3)	0
• Gemcitabin/Paclitaxel	1 (0,3)	1 (0,3)
• Gemcitabin	23 (7,6)	18 (5,9)
• Pflanzliche Arzneimittel	4 (1,3)	1 (0,3)
• Antineoplastisches Studienpräparat	11 (3,6)	11 (3,6)
• Studienpräparat	1 (0,3)	0
• Methotrexat	2 (0,7)	4 (1,3)
• Mitomycin	1 (0,3)	0
• Monoklonaler Antikörper	4 (1,3)	3 (1,0)
• Nedaplatin/Paclitaxel	0	1 (0,3)
• Niraparib	2 (0,7)	1 (0,3)
• Paclitaxel	16 (5,3)	25 (8,2)
• Pemetrexed	0	1 (0,3)
• Pemigatinib	0	1 (0,3)
• Radiotherapie	0	1 (0,3)
• Rucaparib	0	2 (0,7)
• Steroide	1 (0,3)	0
• Talazoparib	0	1 (0,3)

Patient:innen mit Folgetherapie [n (%)]	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)
• Tislelizumab	0	1 (0,3)
• Trastuzumab-Deruxtecan	0	1 (0,3)
• Tremelimumab	0	3 (1,0)
• Unbekannt	0	1 (0,3)
• Vinblastin	1 (0,3)	4 (1,3)
• Vinflunin	11 (3,6)	2 (0,7)
• Zoledronsäure	0	1 (0,3)

BCG: Bacillus Calmette-Guèrin; CTLA-4: *Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4*; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; PD-1: *Programmed Cell Death Protein-1*; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*

(1) Patient:innen können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Tabelle 4-16: Patientenfluss für die Behandlungsabschnitte der CA209-901 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Status zum Ende des jeweiligen Behandlungsabschnitts [n (%)] ¹	Nivolumab + Chemotherapie			Chemotherapie (N = 288)
	Teil 1 (N = 304)	Teil 2 (N = 244)	Gesamt (N = 304)	
In Behandlung	0	23 (9,4)	23 (7,6)	0
Behandlung abgeschlossen	225 (74,0)	20 (8,2)	29 (9,5)	157 (54,5)
Behandlung abgebrochen	79 (26,0)	201 (82,4)	252 (82,9)	131 (45,5)
Gründe				
Progression	20 (6,6)	146 (59,8)	168 (55,3)	50 (17,4)
Unverträglichkeit der Studienmedikation	23 (7,6)	17 (7,0)	26 (8,6)	22 (7,6)
Tod	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,7)
UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	12 (3,9)	4 (1,6)	10 (3,3)	14 (4,9)
Abbruch auf Patientenwunsch	10 (3,3)	7 (2,9)	15 (4,9)	18 (6,3)
Einwilligung entzogen	1 (0,3)	0	2 (0,7)	4 (1,4)
Maximaler klinischer Nutzen	2 (0,7)	6 (2,5)	6 (2,0)	10 (3,5)
Mangelnde Therapietreue	0	0	0	1 (0,3)
Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt	0	1 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)
Administrative Gründe des Studiensponsors	0	2 (0,8)	2 (0,7)	1 (0,3)

Status zum Ende des jeweiligen Behandlungsabschnitts [n (%)] ¹	Nivolumab + Chemotherapie			Chemotherapie (N = 288)
	Teil 1 (N = 304)	Teil 2 (N = 244)	Gesamt (N = 304)	
Andere Gründe	10 (3,3)	18 (7,4)	21 (6,9)	8 (2,8)
Behandlung abgebrochen wegen COVID-19	2 (0,7)	0	2 (0,7)	3 (1,0)
Verblieben in der Studie	281 (92,4)	204 (83,6)	240 (78,9)	260 (90,3)
Nächste erwartete Studienphase				
Teil 2	246 (80,9)	-	-	-
<i>Behandelt in Teil 2</i>	244 (80,3)	-	-	-
<i>Nicht behandelt in Teil 2</i>	2 (0,7)	-	-	-
Follow-up	24 (7,9)	186 (76,2)	210 (69,1)	234 (81,3)
<i>Survival-Follow-up</i>	11 (3,6)	18 (7,4)	30 (9,9)	26 (9,0)
Studie abgebrochen	23 (7,6)	17 (7,0)	41 (13,5)	28 (9,7)
Gründe				
Tod	16 (5,3)	15 (6,1)	32 (10,5)	18 (6,3)
Einwilligung entzogen	3 (1,0)	0	3 (1,0)	5 (1,7)
Andere	4 (1,3)	2 (0,8)	6 (2,0)	5 (1,7)
Studie abgebrochen wegen COVID-19	0	0	0	1 (0,3)
COVID-19: Coronavirus-SARS-CoV-2-Erkrankung (<i>Coronavirus Disease 2019</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis (1) Datenschnitt: 23.06.2023				

Tabelle 4-17: Status der Patient:innen zum Studienende der CA209-901 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Status zum Studienende ¹	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304)	Chemotherapie (N = 304)
Verblieben in der Studie	117 (38,5)	89 (29,3)
Studie abgebrochen	187 (61,5)	215 (70,7)
Gründe		
Tod	164 (53,9)	178 (58,6)
Einwilligung entzogen	11 (3,6)	22 (7,2)
Lost To Follow-up	4 (1,3)	5 (1,6)
Andere	8 (2,6)	10 (3,3)
Studie abgebrochen wegen COVID-19	0	2 (0,7)
COVID-19: Coronavirus-SARS-CoV-2-Erkrankung (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)		
(1) Datenschnitt: 23.06.2023		

Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie
Behandlungsdauer [Monate]		
N	304	288
Mittelwert	10,13	3,39
Median	7,39	3,75
Min; Max	0,03; 47,93	0,03; 14,26
Beobachtungsdauer¹ [Monate]		
N	304	304
Mittelwert	20,03	17,43
Median	16,80	13,80
Min; Max	0,3; 60,4	0,0; 60,4
SD	13,99	13,33
SD: Standardabweichung		
(1) Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem letzten bekannten Zeitpunkt, an dem die Patient:innen noch am Leben waren (für Patient:innen, die noch leben) oder dem Todeszeitpunkt		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

CA209-901

Studiendesign

Die zulassungsbegründende Studie für die vorliegende Indikationserweiterung von Nivolumab ist die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-901. Relevant für das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers sind die Studienarme C (Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie) und D (Chemotherapie). Die Arme A und B, in denen Nivolumab abweichend von der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet wurde, sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher werden im Folgenden nur die Arme C und D in Betracht gezogen und näher beschrieben. Studienübergreifende Informationen können Anhang 4-E entnommen werden.

Die Randomisierung der Patient:innen auf die Studienarme C und D erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach PD-L1-Tumorzellstatus < 1 % (entsprechend IRT) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (entsprechend IRT).

Studienziele

Das primäre Studienziel der CA209-901 war, mit Einführung der Änderung des Studienprotokolls vom 27.04.2023 (*Protocol Amendment 05*), der Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

Patientenpopulation

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasste die Patientenpopulation der Studie CA209-901 erwachsene Patient:innen mit einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom mit Beteiligung der Harnblase, des Nierenbeckens, des Ureters oder der Urethra. Es wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die eine messbare Erkrankung mittels bildgebender Verfahren (Computer- oder Magnetresonanztomografie) entsprechend der RECIST-1.1-Kriterien aufwiesen. Patient:innen mit einer vorherigen systemischen Erstlinien-Chemotherapie waren ausgeschlossen.

Die Eignung der Patient:innen für das in beiden Behandlungsarmen als Teil der Chemotherapie verabreichte Cisplatin wurde anhand folgender Kriterien bestimmt: 1. Eingeschlossene Patient:innen mussten eine ausreichende Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR]

von mindestens 60 ml/min) aufweisen. 2. Eingeschlossene Patient:innen durften keinen audiometrisch bestimmten Hörverlust und keine periphere Neuropathie jeweils vom Grad ≥ 2 nach CTCAE-Version 4 aufweisen. Außerdem waren Patient:innen mit einem ECOG-Status ≥ 2 sowie einer Herzinsuffizienz der *New-York-Heart-Association-(NYHA-)*Klasse ≥ 3 ausgeschlossen.

Intervention und Komparator

In der Studie CA209-901 wurde Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie verglichen. Die Chemotherapie war in beiden Behandlungsarmen eine Kombination aus Cisplatin mit Gemcitabin in identischer Dosierung (siehe Tabelle 4-12). In beiden Studienarmen erhielten die Patient:innen jeweils bis zu sechs 3-wöchige Chemotherapiezyklen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm erhielten die Patient:innen zusätzlich an Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus Nivolumab (siehe Tabelle 4-12). An die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Teil 1 der Studie) schloss sich im Nivolumab+Chemotherapie-Arm eine Nivolumab-Monotherapie an (Teil 2 der Studie). Die gesamte Behandlungsdauer im Nivolumab+Chemotherapie-Arm war auf 24 Monate begrenzt. Für Patient:innen im Chemotherapie-Arm war die Studienbehandlung nach Ende der Chemotherapie beendet. 35,5 % bzw. 51,3 % der Patient:innen erhielten eine systemische Folgetherapie (Nivolumab+Chemotherapie-Arm vs. Chemotherapie-Arm). Die höhere Anzahl von Patient:innen mit systemischer Folgetherapie im Chemotherapie-Arm beruht größtenteils auf der höheren Anzahl von Patient:innen, die eine Immuntherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor als Folgetherapie erhielten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT festgelegt [3]. Für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, umfasst die zVT des Weiteren eine Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin wurde in der Studie CA209-901 in Anlehnung an die klinische Praxis in 3-wöchigen Zyklen gegeben (siehe Tabelle 4-12). Dieses Dosierungsschema weicht von der Fachinformation von Gemcitabin ab, die einen 4-wöchigen Zyklus vorsieht [4]. In verschiedenen Studien konnte jedoch eine geringere Toxizität des 3-wöchigen gegenüber dem 4-wöchigen Behandlungsschema bei vergleichbarer Wirksamkeit gezeigt werden, sodass das 3-wöchige Schema mittlerweile Standard in der klinischen Praxis ist [1, 5, 6]. Für Patient:innen, die während oder kurz nach der Chemotherapie einen Progress erlitten oder verstarben, ist die zVT in der vorliegenden Studie somit uneingeschränkt umgesetzt.

Für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei waren, war laut Studienprotokoll im Kontrollarm keine Erhaltungstherapie vorgesehen. Zu Studienbeginn der CA209-901 im Januar 2018 war eine cisplatinbasierte Chemotherapie der Behandlungsstandard in der Erstlinienbehandlung. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde erst im Januar 2021 in der Europäischen Union zugelassen, nachdem die Studie CA209-

901 bereits 3 Jahre lief. Der zukünftige Stellenwert von Avelumab als Teil der Erstlinientherapie war folglich zu Studienbeginn noch nicht absehbar. Der Wandel in der Therapielandschaft mit der Etablierung von Avelumab als Erhaltungstherapie für progressionsfreie Patient:innen wurde jedoch von den Studienärzt:innen in der vorliegenden Studie CA209-901 berücksichtigt, sodass im Studienverlauf 32 Patient:innen (10,5 %) im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten.

Der sich verändernde Therapiestandard wurde durch die Studienärzt:innen mit dem Ziel adaptiert, die Patient:innen im Studienverlauf entsprechend dem zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Therapiestandard zu behandeln. Während der Chemotherapie-Phase wurde die zVT mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vollständig umgesetzt. Nach Abschluss der Chemotherapie-Phase wurde die zVT für die Patient:innen, die nach Ende der Chemotherapie progressionsfrei waren, teilweise umgesetzt. Die Studie erfüllt somit in Anbetracht des Studienzeitraums bestmöglich die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die zVT. Zusammenfassend wird die vom G-BA festgelegte zVT für einen relevanten Anteil der Patient:innen in der Studie CA209-901 umgesetzt, so dass die Studie die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte

- Gesamtüberleben
- ORR
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30
- Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit

Studiendauer und Datenschnitte

Der Studienbeginn der Arme C und D der CA209-901 fand am 30.01.2018 mit der ersten Visite der ersten Patient:innen statt. Die Randomisierung wurde am 28.09.2022 abgeschlossen.

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen des primären Endpunktes (Gesamtüberleben) ab. Am 22.11.2022 wurde eine präspezifizierte (für BMS verblindete) Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durch einen von BMS unabhängigen Statistiker vorgenommen, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde. Der für das vorliegende Dossier relevante Datenschnitt fand am 23.06.2023 statt und entspricht dem *Database Lock* (DBL) für die finale Analyse zum Gesamtüberleben, der beim Erreichen von 356 Todesfällen präspezifiziert war.

Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 608 Patient:innen in die beiden Behandlungsarme randomisiert (jeweils 304 Patient:innen pro Arm). Mit der Studienmedikation behandelt wurden 592 Patient:innen

(304 Patient:innen im Nivolumab+Chemotherapie-Arm und 288 Patient:innen im Chemotherapie-Arm). Die beiden Behandlungsarme waren hinsichtlich demografischer Merkmale und weiterer Patientencharakteristika (siehe Tabellen 4-13 und 4-14) vergleichbar. Indikationstypisch für das Urothelkarzinom wurden deutlich mehr männliche Patienten (77,3 %) als weibliche Patientinnen (22,7 %) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter aller Patient:innen lag bei 64,0 Jahren und war damit ebenfalls charakteristisch für die vorliegende Erkrankung. Bei der Mehrheit der Patient:innen lag die initiale Diagnose weniger als ein Jahr zurück, was in Anbetracht des palliativen Settings die Aggressivität der Tumore beschreibt. Der überwiegende Anteil der Patient:innen konnte der Abstammungsgruppe „weiß“ zugeordnet werden (71,7 %) und fast die Hälfte aller Patient:innen waren Europäer:innen (45,4 %).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen vor allem aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata: Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurden die Patient:innen im Median für 7,39 Monate behandelt, wohingegen im Chemotherapie-Arm die mediane Behandlungsdauer bei 3,75 Monaten lag. Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer lag im Nivolumab-Chemotherapie-Arm bei 16,8 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 13,8 Monaten (siehe Tabelle 4-18).

In den Tabellen 4-16 und 4-17 sind die Angaben zu Behandlungs- und Studienabbrüchen für die beiden Studienarme über die gesamte Studiendauer sowie für den Nivolumab+Chemotherapie-Arm separat für Teil 1 und Teil 2 der Studie zusammengefasst. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung während der Chemotherapie waren ein Progress der Erkrankung (6,6 % unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie vs. 17,4 % unter alleiniger Chemotherapie) sowie die Unverträglichkeit der Studienmedikation (7,6 % in beiden Armen). Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm schlossen 74,0 % der Patient:innen die vollen 6 Zyklen der Chemotherapie ab, wohingegen es im Chemotherapie-Arm 54,5 % waren. 80,3 % der Patient:innen im Nivolumab+Chemotherapie-Arm begannen im Anschluss an die Chemotherapie eine Monotherapie mit Nivolumab.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie CA209-901 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-901 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studienpopulation bezüglich der demografischen Charakteristika wie Alter (mittleres Alter 64 Jahre), Geschlecht (77,3 % männlich) und Abstammung (71,1 % weiße Patient:innen) der zu erwartenden Zielpopulation von Nivolumab entspricht (siehe Tabelle 4-13). Die Chemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin entspricht mit ihrem 21-tägigen Zyklus dem deutschen Therapiestandard und die Studie wurde zu einem großen Teil in Europa durchgeführt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Versorgungsstandard in den beteiligten Ländern dem deutschen Versorgungsstandard entspricht [1].

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-901	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, *Interactive Response Technology*) durchgeführt. Mithilfe der IRT erfolgte die Gruppenzuteilung verdeckt. Es handelt sich um eine offene Studie, d. h. die Patient:innen und die Studienärzt:innen waren gegenüber der Zuteilung auf die beiden Behandlungsarme nicht verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	ORR	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Verträglichkeit
CA209-901	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale*; ORR: objektive Ansprechrare (*Objective Response Rate*)

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-901

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. Safety-Population) und definiert werden.

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CA209-901	<p>Das Gesamtüberleben wird als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache definiert. Bei Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurde das Gesamtüberleben am letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen am Leben waren, zensiert. Patient:innen ohne Nachverfolgung nach Randomisierung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das Gesamtüberleben wurde während der Behandlungsphase kontinuierlich und nach Ende der Behandlung der Patient:innen alle drei Monate erhoben.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein stratifizierter Log-Rank-Test und das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aus einem stratifizierten Cox-Modell, das die Behandlung als einzige Kovariate enthielt, herangezogen. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu den Monaten 6, 12, 18 und 24 mit zugehörigen 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Berechnung des 95%-KI mittels Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patient:innen nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Zusatzanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß BICR
<p>BICR: verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (<i>Blinded Independent Central Review</i>); HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)</p>	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CA209-901

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-901	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber:innen stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Verzerrungsaspekt dar, da die Erfassung des Todes objektiv ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patient:innen nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig angesehen.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus CA209-901

Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹		Chemotherapie (N = 304) ¹		Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] ²	HR ³ [95-%-KI]	p-Wert ⁴
172 (56,6)	21,72 [18,63; 26,38]	193 (63,5)	18,86 [14,72; 22,44]	0,778 [0,633; 0,957]	0,0171
HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT (4) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT					

Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie verlängerte das Gesamtüberleben der Patient:innen in der Studie CA209-901 signifikant: Es zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie (HR [95-%-KI]: 0,778 [0,633; 0,957]; p = 0,0171). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie um etwa 22 % gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das Gesamtüberleben wurde im Median um fast 3 Monate von 18,86 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 21,72 Monate im Nivolumab+Chemotherapie-Arm verlängert. Abbildung 4-2 ist zu entnehmen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben bereits zu Studienbeginn erkennbar trennen und diese Trennung zu den Landmark-Zeitpunkten von 12 und 24 Monaten anhaltend getrennt bleiben.

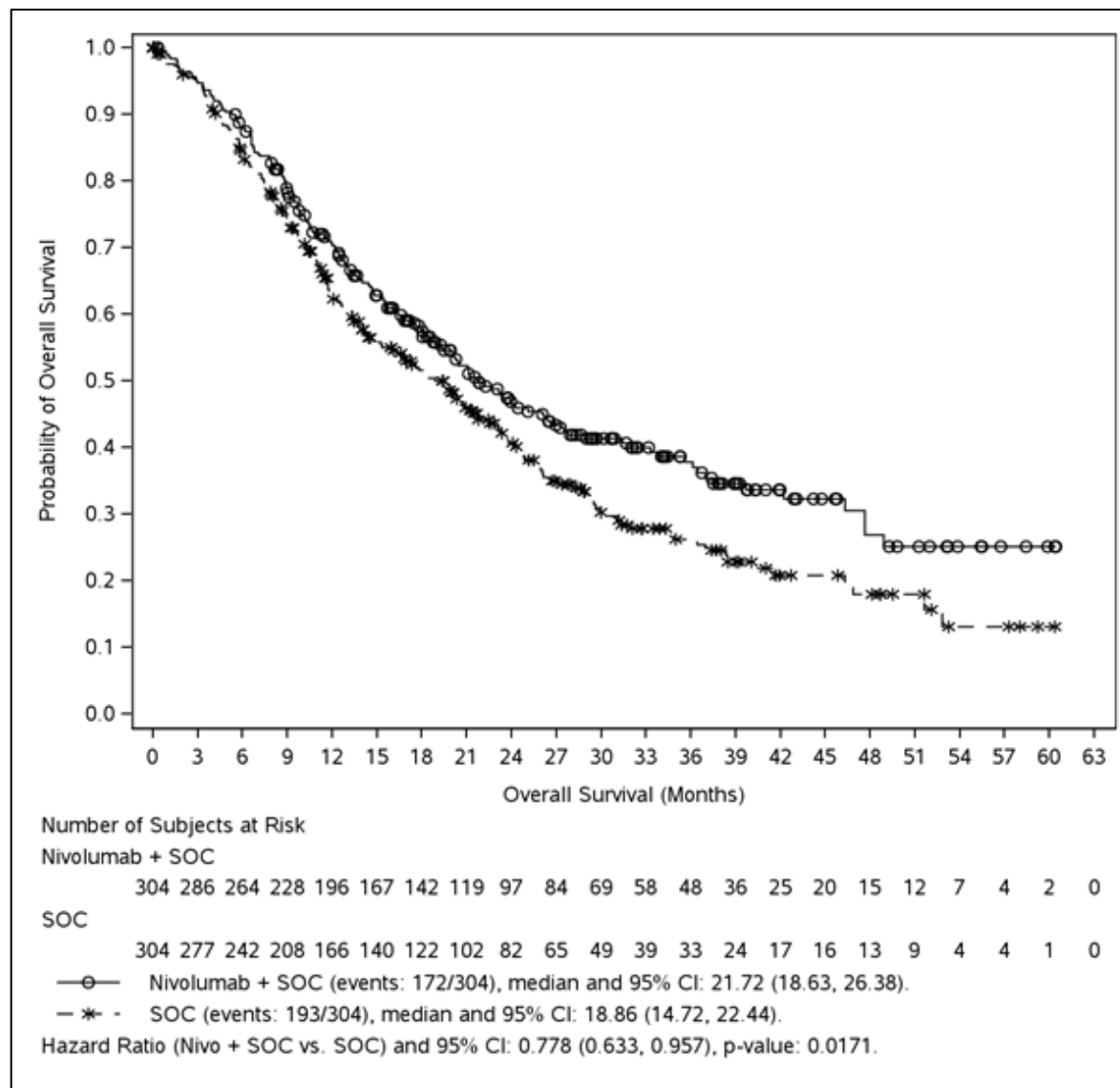


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-901

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

Bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebens-Raten zu den Monaten 6, 12, 18 und 24 zeigte sich in der Studie CA209-901 zu allen Zeitpunkten konsistent ein numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus CA209-901 – Kaplan-Meier-Überlebensraten

Erhebungszeitpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹	Chemotherapie (N = 304) ¹
	Überlebensrate in % [95%-KI] ²	
Monat 6	88,1 [83,8; 91,2]	83,9 [79,2; 87,7]
Monat 12	70,2 [64,6; 75,1]	62,7 [56,8; 68,1]
Monat 18	57,5 [51,5; 63,0]	51,7 [45,5; 57,4]
Monat 24	46,9 [40,7; 52,8]	40,7 [34,6; 46,7]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen

(1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen

(2) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern

Zusatzanalysen

PFS

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse zum PFS aus CA209-901

Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹		Chemotherapie (N = 304) ¹		Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patient:innen mit Ereignis n (%)	Medianes PFS in Monaten [95-%-KI] ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Medianes PFS in Monaten [95-%-KI] ²	HR ³ [95-%-KI]	p-Wert ⁴
211 (69,4)	7,92 [7,62; 9,49]	191 (62,8)	7,56 [6,05; 7,75]	0,72 [0,59; 0,88]	0,0012
HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>) (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT (4) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT					

Für das PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (HR [95-%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p = 0,0012). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos, zu versterben oder einen Progress zu erleiden, um 28 %. Das mediane PFS war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 7,92 Monaten (95-%-KI: 7,62; 9,49) geringfügig länger als im Chemotherapie-Arm (7,56 Monate; 95-%-KI: 6,05; 7,75). Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

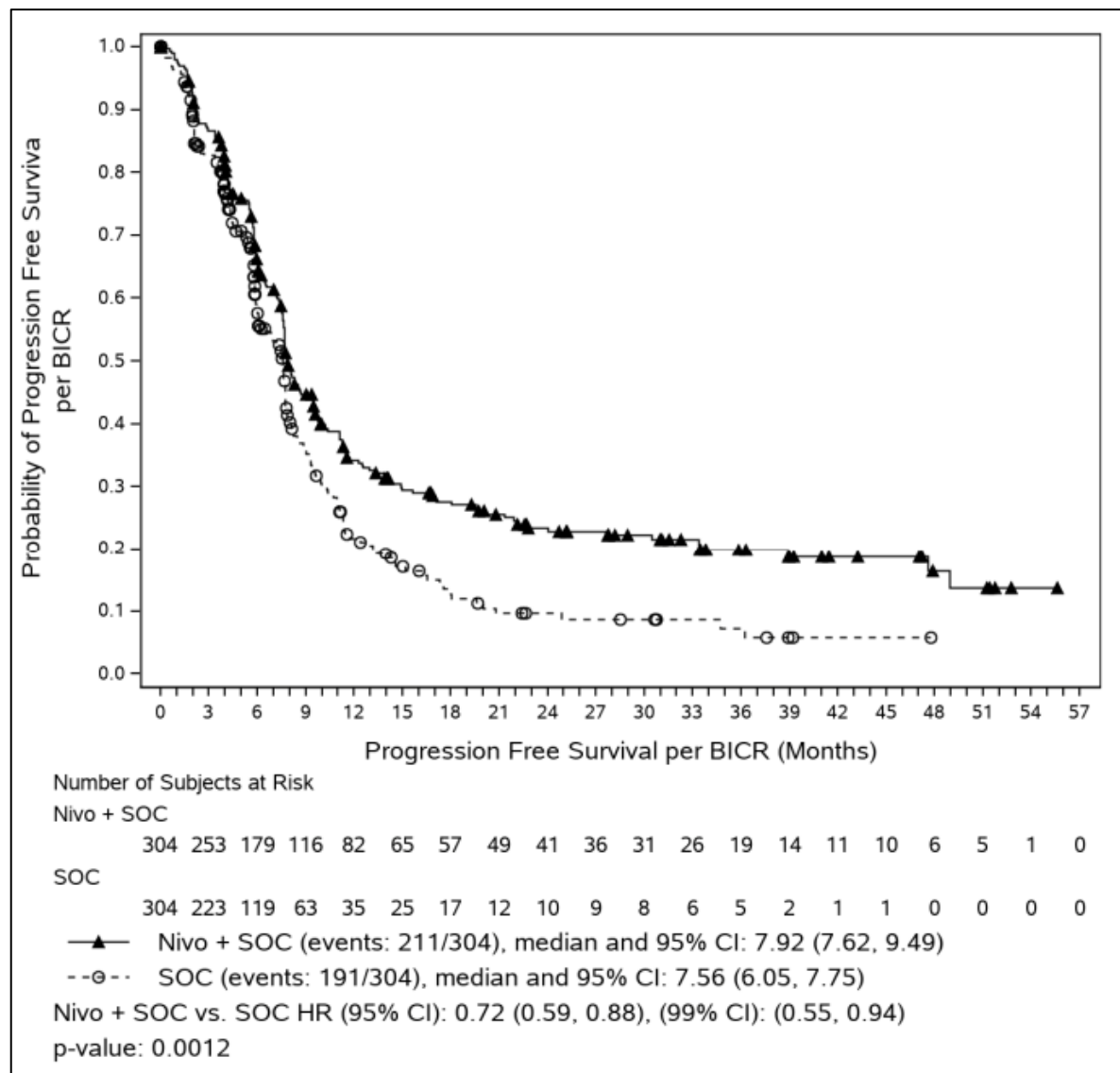


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS aus CA209-901

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

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – ORR

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts ORR

Studie	Operationalisierung
CA209-901	Die ORR ist definiert als Anteil aller nicht zensierten randomisierten Patient:innen, die als BOR ein bestätigtes CR oder ein bestätigtes PR erreichen. Das BOR ist definiert als das beste Ansprechen – gemäß BICR unter Verwendung der RECIST-1.1-Kriterien – zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiv dokumentierten Progression oder dem Datum der nachfolgenden Therapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Operation), je nachdem, was zuerst eintritt. Bei Patient:innen ohne dokumentierte Progression oder nachfolgende Therapie tragen alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR bei. Die Bestätigung des Ansprechens ist mindestens 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen erforderlich. Neben der ORR sowie den Raten für CR und PR werden ebenfalls die Raten für Patient:innen mit stabiler Erkrankung und mit einer Progression berichtet. Tumoruntersuchungen zur Feststellung des Ansprechens fanden in der Studie CA209-901 im Rahmen des Screenings vor der Randomisierung, in Woche 9 und danach alle 8 Wochen statt. Nach 48 Wochen wurde das Intervall zwischen den Untersuchungen auf 12 Wochen verlängert. Die Tumoruntersuchungen wurden bis zu einer Progression, die sowohl durch die Prüfärzt:innen als auch das BICR bestätigt war, durchgeführt. In der

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Follow-up-Phase nach Ende der Studienbehandlung wurden die Tumoruntersuchungen in den gleichen Intervallen bis zur Progression durchgeführt, selbst wenn die Patient:innen bereits eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben.</p> <p>Die ORR wurde mittels binärer Analyse ausgewertet. Hierbei wurde der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mit den Effektschätzern RD (stratifiziert bestimmt mittels der Methode nach DerSimonian und Laird) sowie RR und OR (bestimmt mittels Mantel-Haenszel-Test) durchgeführt. Entsprechende Effektschätzer wurden zusätzlich für den Vergleich der Raten an CR und PR zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Zusatzanalysen zur ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR, TTCR • DOR, DOCR
<p>BICR: verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (<i>Blinded Independent Central Review</i>); BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>); PR: partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); RD: Risikodifferenz; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>; RR: relatives Risiko; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time To Response</i>)</p>	

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in der Studie CA209-901

Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; ORR: objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>);						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 verblindet durch das BICR erhoben. Die Auswertungen zur ORR wurden auf Basis aller nicht zensierten randomisierten Patient:innen nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es liegen für den Endpunkt ORR keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Zusammengefasst wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt ORR gemäß BICR aus der Studie CA209-901

	Nivolumab + Chemotherapie N = 304 ¹	Chemotherapie N = 304 ¹	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patient:innen mit einem Ansprechen n (%)		OR² [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert³
CR	66 (21,7)	36 (11,8)	2,09 [1,34; 3,27]	1,83 [1,27; 2,66]	8,65 [3,34; 13,97]	0,0010
PR	109 (35,9)	95 (31,3)	1,23 [0,88; 1,73]	1,15 [0,92; 1,44]	4,49 [-2,98; 11,97]	0,2265
ORR [95-%-KI]	175 (57,6 %) [51,8; 63,2]	131 (43,1 %) [37,5; 48,9]	1,81 [1,31; 2,50]	1,34 [1,14; 1,57]	14,49 [6,71; 22,28]	0,0003
BICR: verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (<i>Blinded Independent Central Review</i>); BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); ORR: objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>); RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Schätzung der OR erfolgte anhand der CMH-Methode adjustiert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT (3) Zweiseitiger p-Wert für den Vergleich des RR zwischen den Behandlungsarmen, stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT						

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse zur BOR gemäß BICR aus der Studie CA209-901

	Nivolumab + Chemotherapie N = 304¹	Chemotherapie N = 304¹
	Patient:innen mit einem BOR n (%)	
BOR		
CR	66 (21,7)	36 (11,8)
PR	109 (35,9)	95 (31,3)
Stabile Erkrankung	77 (25,3)	86 (28,3)
Progression	29 (9,5)	39 (12,8)
Nicht bestimmbar	23 (7,6)	48 (15,8)
Gründe für Nichtbestimmbarkeit		
Nicht berichtet	21 (6,9)	45 (14,8)
Andere Gründe	2 (0,7)	3 (1,0)
BICR: verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (<i>Blinded Independent Central Review</i>); BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); N: Anzahl der von der Analysepopulation; PR: partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)		
(1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen		

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse zur TTR und DOR aus der Studie CA209-901

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95-%-KI] ³	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95-%-KI] ³	HR ⁴ [95-%-KI]	p-Wert ⁵
TTR	175	175 (100,0)	2,10 [2,10; 2,14]	131	131 (100,0)	2,10 [2,07; 2,14]	0,888 [0,705; 1,120]	0,3099
TTCR	66	66 (100,0)	2,09 [2,00; 2,10]	36	36 (100,0)	2,05 [1,97; 2,14]	1,063 [0,695; 1,628]	0,8090
DOR	175	105 (60,0)	9,53 [7,59; 15,08]	131	77 (58,8)	7,26 [5,72; 8,90]	0,635 [0,469; 0,861]	0,0033
DOCR	66	28 (42,4)	37,06 [18,14; N.A.]	36	20 (55,6)	13,24 [7,33; 18,40]	0,481 [0,262; 0,885]	0,0167

DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens (*Duration of Complete Response*); DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*); HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (*Time to Complete Response*); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*)

- (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen
- (2) Anzahl Patient:innen mit PR/CR (TTR und DOR) oder CR (TTCR und DOCR)
- (3) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (4) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT
- (5) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT

Das klinische Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verbessert (siehe Tabellen 4-28 bis 4-30 und Abbildungen 4-4 bis 4-7):

Die ORR, die kombinierte Rate aus CR und PR, war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm höher als im Chemotherapie-Arm 57,6 % vs. 43,1 %; RR [95-%-KI]: 1,34 [1,14; 1,57]; p = 0,0003). Ein CR als BOR – und damit einen bildmorphologisch nicht mehr nachweisbaren

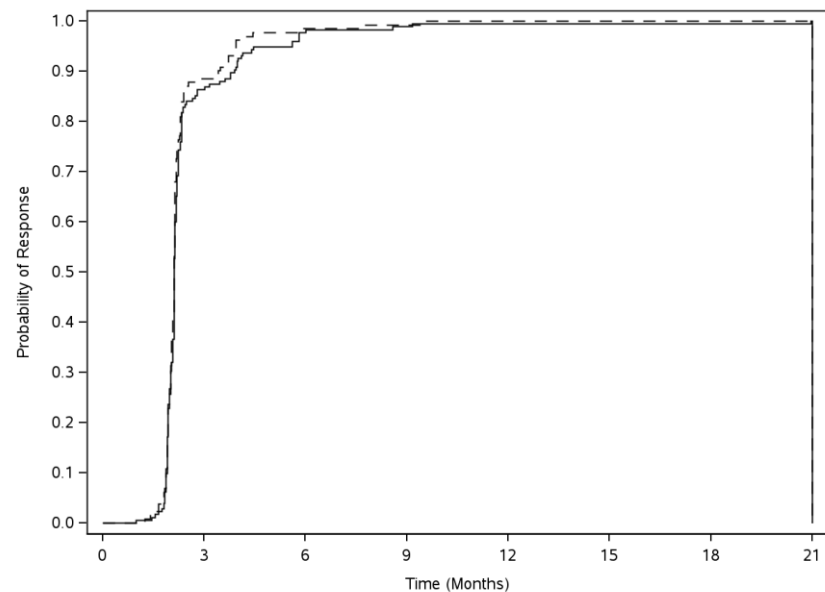
Tumor – erreichten unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 21,7 % der Patient:innen, im Chemotherapie-Arm hingegen 11,8 %.

Das Ansprechen in Form einer CR oder PR trat hierbei in beiden Studienarmen im Median gleich schnell ein (Nivolumab+Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,10; 2,14]; Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,07; 2,14]). Die mediane TTCR war in beiden Studienarmen ebenfalls nahezu identisch (2,09 Monate [95%-KI: 2,00; 2,10] vs. 2,05 Monate [95%-KI: 1,97; 2,14]; HR [95%-KI: 1,063 [0,695; 1,628], $p = 0,8090$). Dies entspricht ebenfalls einem signifikanten Vorteil der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein (RR [95%-KI]: 1,83 [1,27; 2,66]; $p = 0,0010$).

Das Ansprechen (CR oder PR) hielt im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant länger an als im Chemotherapie-Arm (9,53 Monate [95%-KI: 7,59; 15,08] vs. 7,26 Monate [95%-KI: 5,72; 8,90]; HR [95%-KI]: 0,635 [0,469; 0,861], $p = 0,0033$).

Die Dauer des vollständigen Ansprechens und damit der Zeitraum der Tumorfreiheit konnte durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie besonders deutlich verlängert werden: Die mediane DOCR im Nivolumab+Chemotherapie-Arm war im Vergleich zum Chemotherapie-Arm um fast 24 Monate verlängert (37,06 Monate [95%-KI: 18,14; N.A.] vs. 13,24 Monate [95%-KI: 7,33; 18,40]). Das Risiko, nach einer CR einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte hierbei um mehr als die Hälfte signifikant reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,481 [0,262; 0,885], $p=0,0167$). Diese erhebliche Verlängerung der Tumorfreiheit in Form der DOCR ist insbesondere vor dem Hintergrund der 24-monatigen Behandlungszeit im Nivolumab+Chemotherapie-Arm zu sehen: Das CR hielt bei diesen Patient:innen im Median mehr als ein Jahr nach Ende der Therapie immer noch an.

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



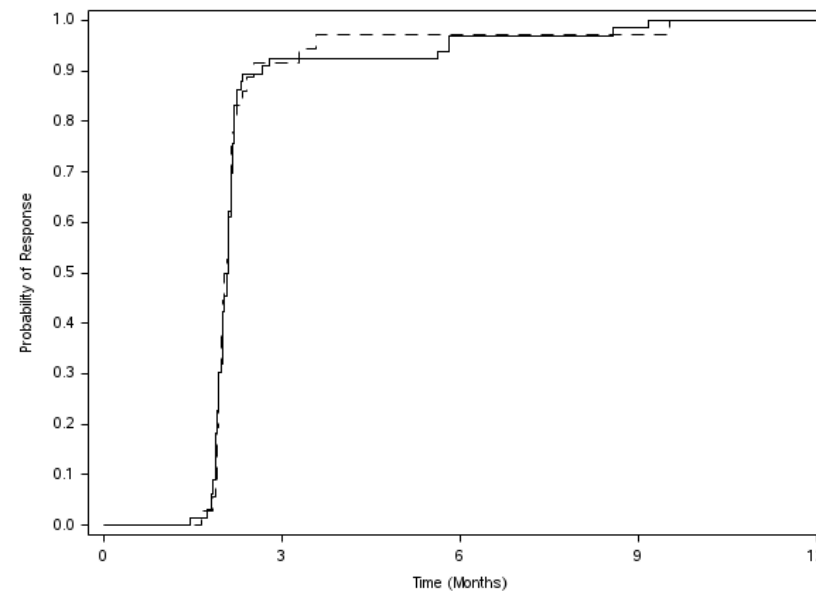
Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	175	24	4	2	1	1	1	0
SOC	131	15	2	1	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 175/175), median and 95% CI: 2.10 (2.10, 2.14).

- * - SOC (events: 131/131), median and 95% CI: 2.10 (2.07, 2.14).

Hazard Ratio (Nivo + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.888 (0.705, 1.120), p-value: 0.3099.



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	66	5	2	1	0
SOC	36	3	1	1	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 66/66), median and 95% CI: 2.09 (2.00, 2.10).

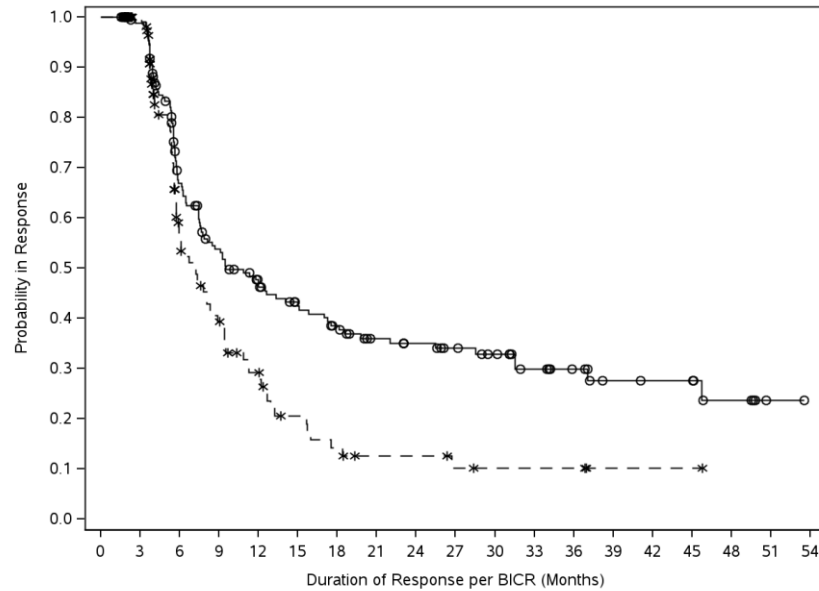
- * - SOC (events: 36/36), median and 95% CI: 2.05 (1.97, 2.14).

Hazard Ratio (Nivo + SOC vs. SOC) and 95% CI: 1.063 (0.695, 1.628), p-value: 0.8090.

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zur TTR aus der Studie CA209-901

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zur TTR aus der Studie CA209-901

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

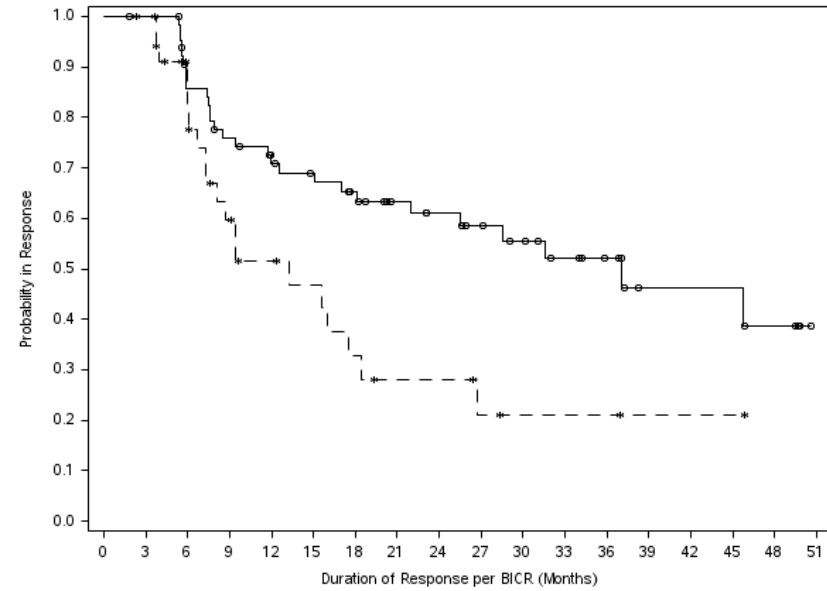


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	175	167	104	80	64	54	47	38	34	30	26	19	15	10	9	9	5	1	0
SOC	131	109	49	33	22	13	9	6	6	4	3	3	3	1	1	1	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 105/175), median and 95% CI: 9.53 (7.59, 15.08).
 -*- SOC (events: 77/131), median and 95% CI: 7.26 (5.72, 8.90).
 Hazard Ratio (Nivo + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.635 (0.469, 0.861), p-value: 0.0033.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zur DOR aus der Studie CA209-901



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	66	65	53	46	40	37	33	27	24	21	18	14	11	6	6	6	4	0
SOC	36	35	24	16	12	10	7	5	5	3	2	2	2	1	1	1	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 28/66), median and 95% CI: 37.06 (18.14, N.A.).
 -*- SOC (events: 20/36), median and 95% CI: 13.24 (7.33, 18.40).
 Hazard Ratio (Nivo + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.481 (0.262, 0.885), p-value: 0.0167.

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zur DOCR aus der Studie CA209-901

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

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Ansprechen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – 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 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-901	<p>Die VAS des EQ-5D dient in der Studie CA209-901 zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Erhebung des Gesundheitszustandes mit der EQ-5D-VAS erfolgt 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 beantworten. Dabei steht 0 (am unteren Ende der Skala) für den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p>Die EQ-5D-VAS wurde in der Studie CA209-901 zu folgenden Zeitpunkten jeweils vor Gabe der Studienbehandlung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C: In Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus; in Teil 2 an Tag 1 jedes Monotherapie-Zyklus für die ersten 6 Monate, danach alle 12 Wochen (entspricht jedem 3. Zyklus) • Arm D: An Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und sechsten Chemotherapie-Zyklus. Für Patient:innen, die lokalen Richtlinien entsprechend zusätzliche Chemotherapie-Zyklen erhalten haben, wurde der Fragebogen beginnend mit Tag 1 des achten Zyklus in jedem 2. Zyklus weiterhin erhoben. <p>Zusätzlich wurde die EQ-5D-VAS in beiden Armen 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: 90 ± 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.</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse der EQ-5D-VAS mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 15 Punkten ausgewertet. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein stratifizierter Log-Rank-Test und das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aus einem stratifizierten Cox-Modell, das die Behandlung und den Baseline-Wert der EQ-5D-VAS als Variablen enthielt, herangezogen. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt der ersten Verschlechterung um die MID mit zugehörigem 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Berechnung des 95%-KI mittel Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>Zusatzanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Vergleich zum Baseline-Wert (MMRM) (siehe separater Anhang 4-G)
<p>EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i></p>	

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-901

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-901	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
<p>EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen (siehe Tabelle 4-33). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine

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

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung der EQ-5D-VAS zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde die EQ-5D-VAS in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde die EQ-5D-VAS an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse der EQ-5D-VAS wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-VAS sind in Tabelle 4-33 beschrieben.

Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteile der EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-901

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ¹ (Anteil der auswertbaren Patient:innen in %) ²	
Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline	273/304 (89,8)	247/304 (81,3)
Patient:innen ohne Wert zu Baseline	16/304 (5,3)	32/304 (10,5)
Patient:innen ohne Wert nach Baseline	17/304 (5,6)	42/304 (13,8)
Patient:innen ohne Werte zu Baseline und danach	2/304 (0,7)	17/304 (5,6)
Erhebungszeitpunkte		
Woche 1 (Baseline)	288/304 (94,7)	272/304 (89,5)
Woche 4	252/300 (84,0)	230/281 (81,9)
Woche 10	243/284 (85,6)	200/254 (78,7)
Woche 16	109/268 (40,7)	142/213 (66,7)
Woche 20	169/252 (67,1)	53/89 (59,6)
Woche 24	200/246 (81,3)	29/43 (67,4)
Woche 36	158/178 (88,8)	9/10 (90,0)
Woche 48	94/120 (78,3)	6/6 (100,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ¹ (Anteil der auswertbaren Patient:innen in %) ²	
Woche 60	64/91 (70,3)	0/1
Woche 72	55/76 (72,4)	0/1
Woche 84	41/63 (65,1)	N.A.
Woche 96	27/49 (55,1)	N.A.
Woche 108	11/13 (84,6)	N.A.
Woche 120	3/3 (100,0)	N.A.
Woche 132	2/2 (100,0)	N.A.
Woche 144	1/2 (50,0)	N.A.
Woche 168	1/1 (100,0)	N.A.

EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale*

(1) Die Erhebung der EQ-5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der/die Patient:in am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Survival-Follow-up).

(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten:innen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten:innen durch die Anzahl der Patienten:innen mit erwarteter Erhebung geteilt wird.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI] ³	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI] ³	HR ⁴ [95-%-KI]	p-Wert ⁵
273	92 (33,7)	23,16 [16,20; N.A.]	247	54 (21,9)	N.A.	1,077 [0,754; 1,538]	0,9349

EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale*; HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*

- (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen
- (2) Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind
- (3) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (4) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT und dem Baseline-Wert des EQ-5D-VAS als Kovariate
- (5) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß der EQ-5D-VAS um eine MID von 15 Punkten traten in der Studie CA209-901 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (siehe Tabelle 4-34 und Abbildung 4-8). Die Ergebnisse der kontinuierlichen Analyse mittels MMRM sind im separaten Anhang 4-G abgelegt.

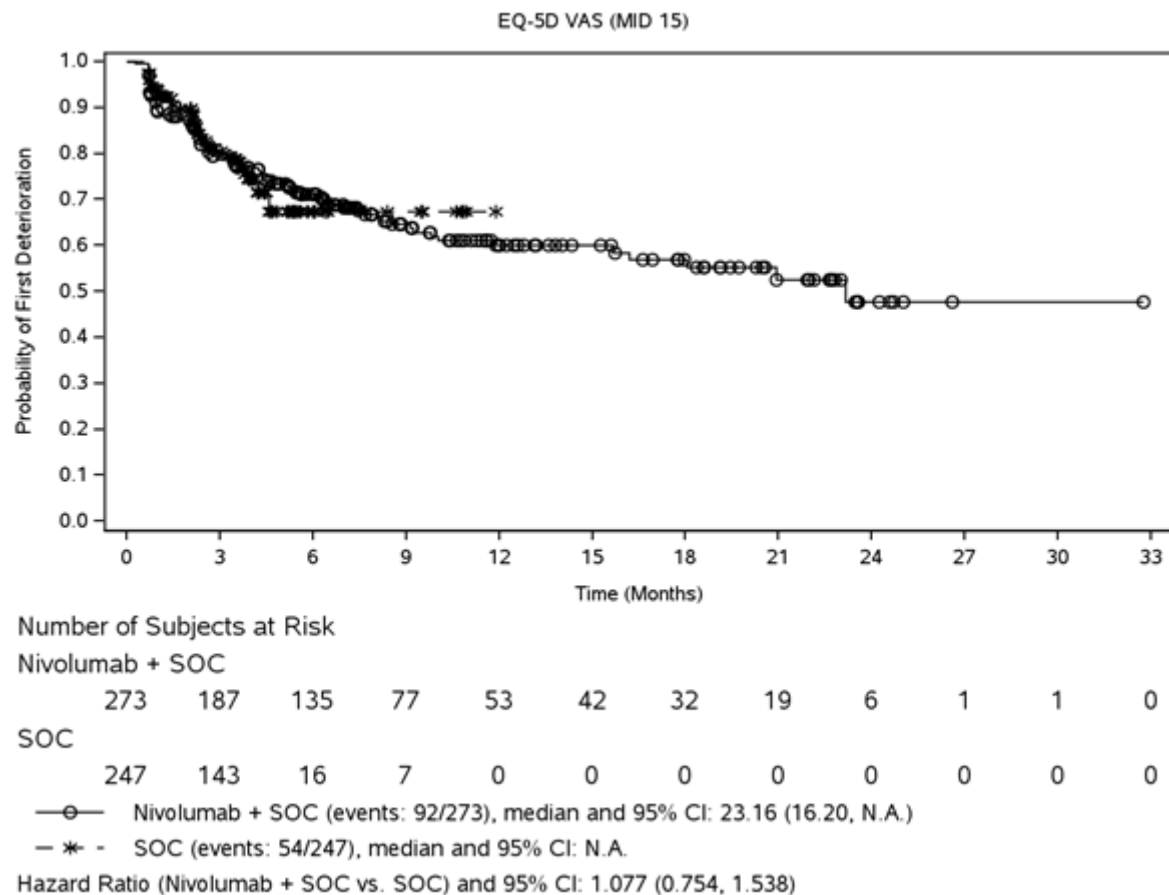


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie CA209-901

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

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik 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 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-901	<p>Bewertung der Krankheitssymptomatik gemäß folgender Symptomskalen/Einzelitems des EORTC QLQ-C30:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitminderung • Obstipation • Diarrhoe <p>Die Patient:innen bewerteten ihr Befinden bezüglich der obigen Einzelitems jeweils auf einer Skala von 1 – 4. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation dieser Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte bei den Skalen/Items zur Symptomatik einer Verschlechterung entsprechen.</p> <p>Die Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde jeweils vor Gabe der Studienbehandlung wie folgt erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C: In Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus; in Teil 2 an Tag 1 jedes Monotherapie-Zyklus für die ersten 6 Monate, danach alle 12 Wochen (entspricht jedem 3. Zyklus) • Arm D: An Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und sechsten Chemotherapie-Zyklus. Für Patient:innen, die lokalen Richtlinien entsprechend zusätzliche Chemotherapie-Zyklen erhalten haben, wurde der Fragebogen beginnend mit Tag 1 des achten Zyklus in jedem 2. Zyklus weiterhin erhoben. <p>Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-C30 in beiden Armen 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: 90 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 10 Punkten ausgewertet. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein stratifizierter Log-Rank-Test und das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aus einem stratifizierten Cox-Modell, das die Behandlung und den Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 als Variablen enthielt, herangezogen.</p>

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

Studie	Operationalisierung
	Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt der ersten Verschlechterung um die MID mit zugehörigem 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Berechnung des 95%-KI mittel Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley).
	Zusatzanalysen:
	<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Vergleich zum Baseline-Wert (MMRM) (siehe separater Anhang 4-G)
EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>	

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-901	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen (siehe Tabelle 4-37). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-

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

Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-37 beschrieben.

Tabelle 4-37: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-901

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ¹ (Anteil der auswertbaren Patient:innen in %) ²	
Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline	276/304 (90,8)	248/304 (81,6)
Patient:innen ohne Wert zu Baseline	13/304 (4,3)	27/304 (8,9)
Patient:innen ohne Wert nach Baseline	17/304 (5,6)	45/304 (14,8)
Patient:innen ohne Werte zu Baseline und danach	2/304 (0,7)	16/304 (5,3)
Erhebungszeitpunkte		
Woche 1 (Baseline)	291/304 (95,7)	277/304 (91,1)
Woche 4	253/300 (84,3)	229/281 (81,5)
Woche 10	244/284 (85,9)	198/254 (78,0)
Woche 16	108/268 (40,3)	141/213 (66,2)
Woche 20	172/252 (68,3)	53/89 (59,6)
Woche 24	200/246 (81,3)	29/43 (67,4)
Woche 36	158/178 (88,8)	9/10 (90,0)
Woche 48	95/120 (79,2)	3/6 (50,0)
Woche 60	64/91 (70,3)	0/1

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

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ¹ (Anteil der auswertbaren Patient:innen in %) ²	
Woche 72	54/76 (71,1)	1/1 (100,0)
Woche 84	40/63 (63,5)	N.A.
Woche 96	27/49 (55,1)	N.A.
Woche 108	11/13 (84,6)	N.A.
Woche 120	3/3 (100,0)	N.A.

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*)

(1) Die Erhebung der EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der/die Patient:in am Leben und in der Studie eingeschlossen ist.

(2) Der Anteil der auswertbaren Patient:innen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patient:innen durch die Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung geteilt wird.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

EORTC QLQ C30 Subskalen	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI] ³	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI] ³	HR ⁴ [95%-KI]	p-Wert ⁵
Fatigue	276	193 (69,9)	2,20 [2,10; 2,50]	247	139 (56,3)	2,76 [2,20; 3,55]	1,137 [0,908; 1,423]	0,5942
Übelkeit und Erbrechen	276	156 (56,5)	3,55 [2,40; 4,86]	247	114 (46,2)	3,78 [3,09; 4,60]	1,073 [0,838; 1,374]	0,5440
Schmerzen	276	142 (51,4)	6,74 [5,49; 8,97]	248	78 (31,5)	8,31 [4,40; N.A.]	1,053 [0,784; 1,413]	0,8082

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

EORTC QLQ C30 Subskalen	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI] ³	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI] ³	HR ⁴ [95%-KI]	p-Wert ⁵
Dyspnoe	275	122 (44,4)	8,18 [6,24; 20,90]	246	87 (35,4)	5,62 [3,94; N.A.]	0,786 [0,587; 1,053]	0,1038
Schlaflosigkeit	275	112 (40,7)	11,27 [9,46; N.A.]	247	77 (31,2)	8,38 [8,38; N.A.]	0,817 [0,599; 1,113]	0,1800
Appetitminderung	276	144 (52,2)	6,21 [3,84; 9,53]	248	90 (36,3)	8,11 [3,94; N.A.]	1,122 [0,853; 1,475]	0,4332
Obstipation	276	108 (39,1)	18,56 [9,86; N.A.]	245	88 (35,9)	8,11 [4,44; N.A.]	0,739 [0,550; 0,993]	0,0490
Diarrhoe	275	72 (26,2)	N.A. [19,09; N.A.]	245	61 (24,9)	N.A. [8,11; N.A.]	0,468 [0,318; 0,691]	< 0,0001

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*

- (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen
- (2) Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind
- (3) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (4) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT und dem Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 als Kovariate
- (5) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT

Für die Endpunkte der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zu Obstipation und Diarrhoe für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (siehe Tabelle 4-38 sowie Abbildungen 4-15 und 4-16): Das Risiko einer Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (Obstipation: HR [95%-KI]: 0,739 [0,550; 0,993], p-Wert: 0,0490; Diarrhoe: HR [95%-KI]: 0,468 [0,318; 0,691], p-Wert: < 0,0001). Im Median trat eine

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

relevante Verschlechterung des Symptoms Obstipation im Nivolumab+Chemotherapie-Arm erst nach 18,56 Monaten [95%-KI: 9,86; N.A] im Chemotherapie-Arm jedoch bereits nach 8,11 Monaten (95%-KI: 4,44; N.A.) ein. Für das Symptom Diarrhoe wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen der Studie CA209-901 nicht erreicht. Für die anderen Symptomskalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede. Die entsprechenden kontinuierlichen Analysen mittels MMRM sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

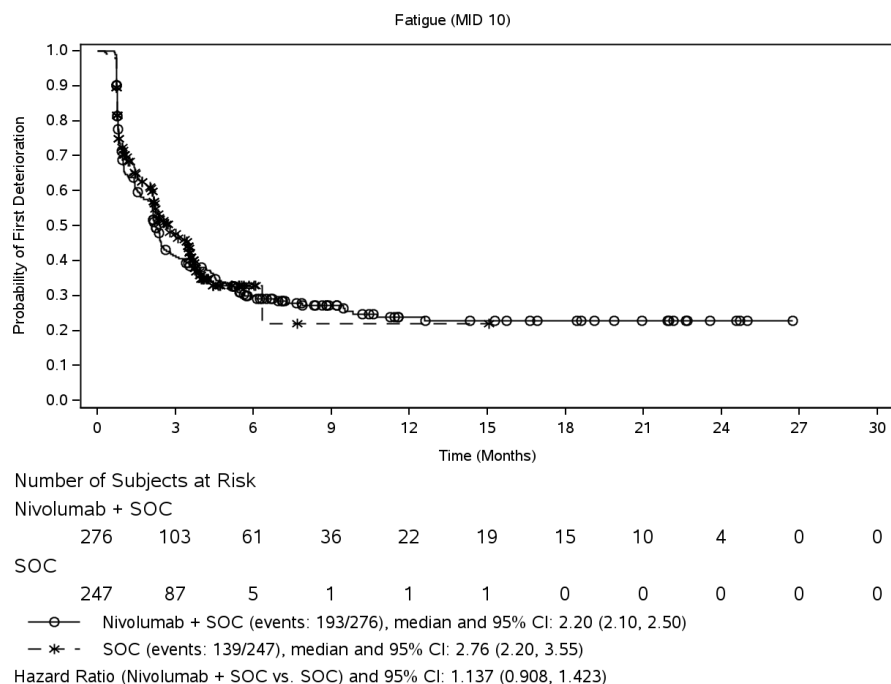


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

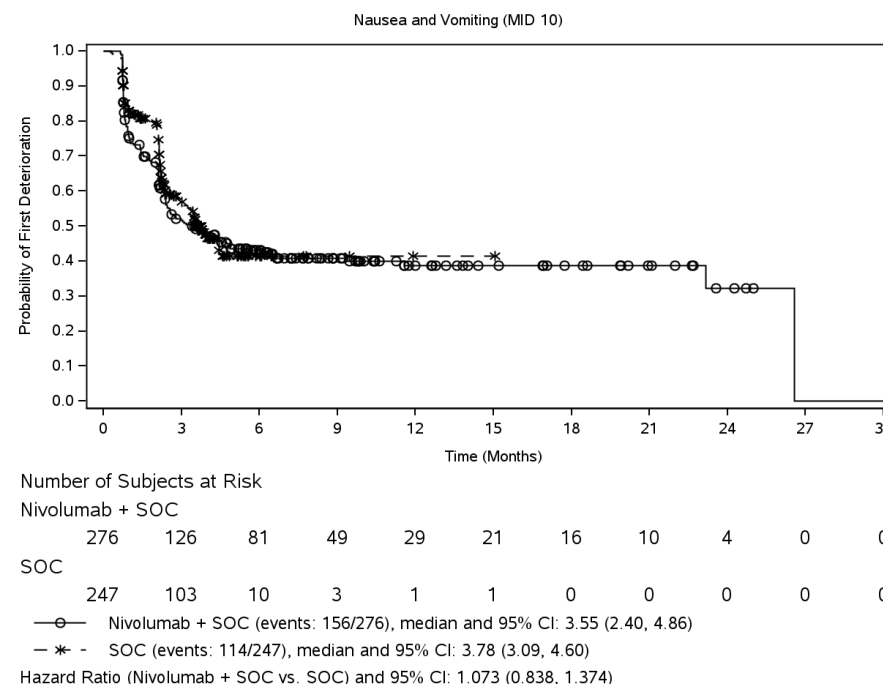
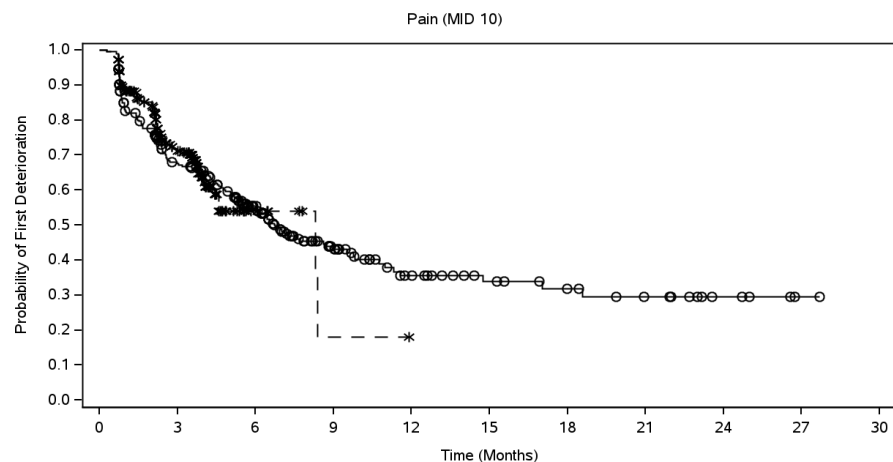


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zu ersten Verschlechterung der Symptome Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

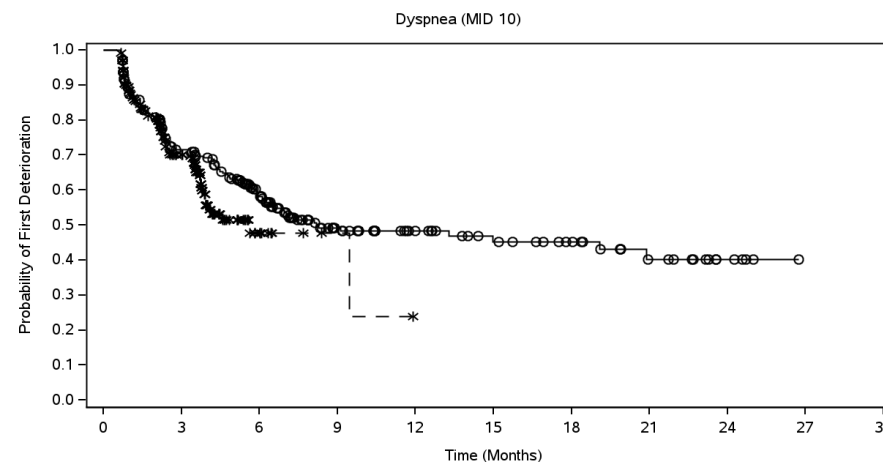


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	161	106	51	29	20	15	11	5	1	0
SOC	248	127	8	1	0	0	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 142/276), median and 95% CI: 6.74 (5.49, 8.97)
 -*- SOC (events: 78/248), median and 95% CI: 8.31 (4.40, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 1.053 (0.784, 1.413)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

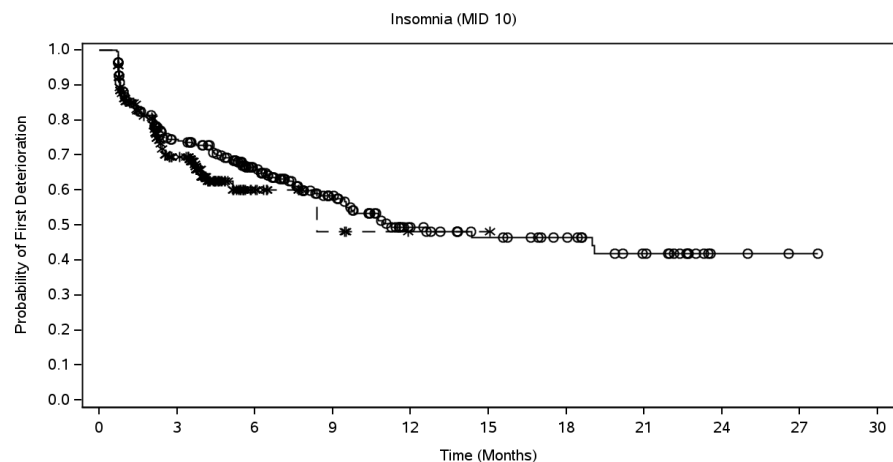


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	275	170	111	55	38	29	23	13	5	0	0
SOC	246	122	10	2	0	0	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 122/275), median and 95% CI: 8.18 (6.24, 20.90)
 -*- SOC (events: 87/246), median and 95% CI: 5.62 (3.94, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.786 (0.587, 1.053)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

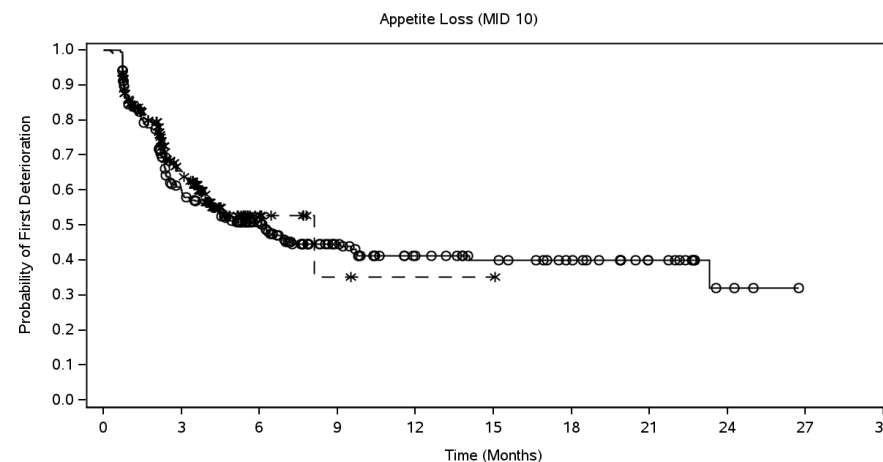


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	275	178	124	74	40	30	24	15	3	1	0
SOC	247	121	13	4	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 112/275), median and 95% CI: 11.27 (9.46, N.A.)
 —*— SOC (events: 77/247), median and 95% CI: 8.38 (8.38, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.817 (0.599, 1.113)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

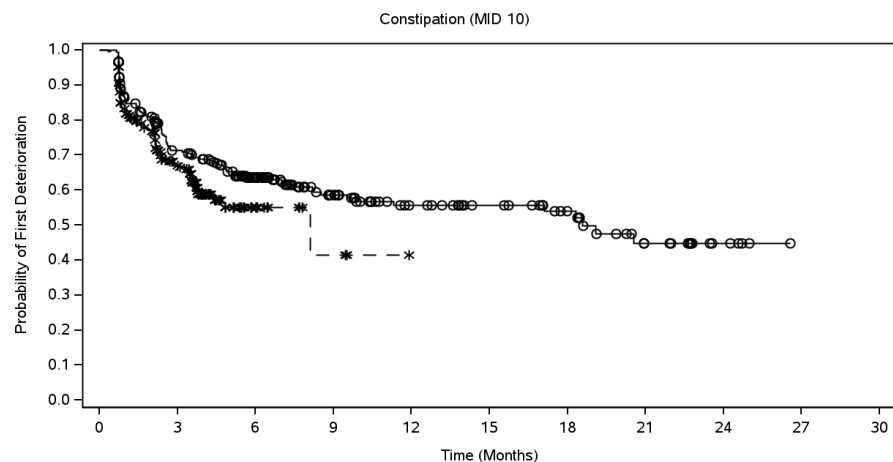


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	146	99	56	37	30	23	13	3	0	0
SOC	248	114	10	2	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 144/276), median and 95% CI: 6.21 (3.84, 9.53)
 —*— SOC (events: 90/248), median and 95% CI: 8.11 (3.94, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 1.122 (0.853, 1.475)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

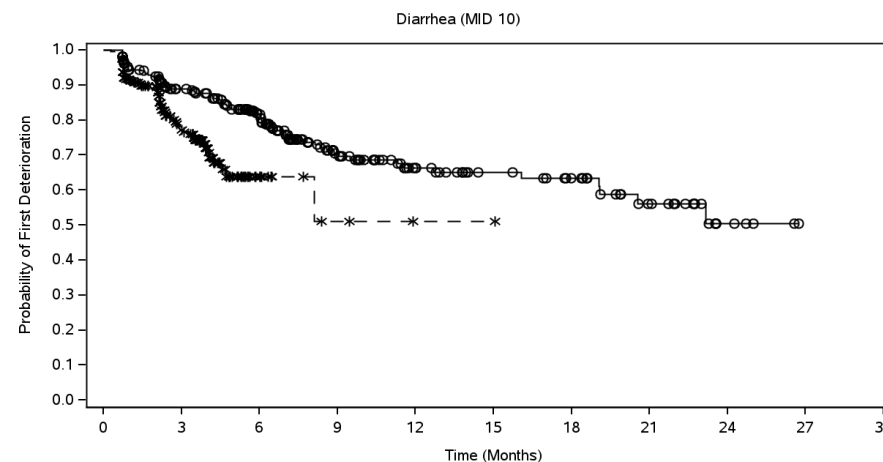


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	174	121	71	47	38	28	14	5	0	0
SOC	245	119	13	3	0	0	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 108/276), median and 95% CI: 18.56 (9.86, N.A.)
 -*- SOC (events: 88/245), median and 95% CI: 8.11 (4.44, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.739 (0.550, 0.993)

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	275	211	153	80	51	39	32	19	5	0	0
SOC	245	134	12	3	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 72/275), median and 95% CI: N.A. (19.09, N.A.)
 -*- SOC (events: 61/245), median and 95% CI: N.A. (8.11, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.468 (0.318, 0.691)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

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

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-901	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß folgender Skalen des EORTC QLQ-C30:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Die Patient:innen bewerteten ihr Befinden jeweils auf einer Skala von 1 – 4 für die Funktionsitems und jeweils von 1 – 7 für die Items zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in die Skala zum globalen Gesundheitsstatus einfließen. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation dieser Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte mit einer Verbesserung einhergehen. Der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 wurden jeweils vor Gabe der Studienbehandlung wie folgt erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C: In Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus; in Teil 2 an Tag 1 jedes Monotherapie-Zyklus für die ersten 6 Monate, danach alle 12 Wochen (entspricht jedem 3. Zyklus) • Arm D: An Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und sechsten Chemotherapie-Zyklus. Für Patient:innen, die lokalen Richtlinien entsprechend zusätzliche Chemotherapie-Zyklen erhalten haben, wurde der Fragebogen beginnend mit Tag 1 des achten Zyklus in jedem 2. Zyklus weiterhin erhoben. <p>Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-C30 in beiden Armen 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: 90 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mittels Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 10 Punkten ausgewertet. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein stratifizierter Log-Rank-Test und das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aus einem stratifizierten Cox-Modell, das die Behandlung und den Baseline-Wert der EORTC QLQ-C30 als Variablen enthielt, herangezogen. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt der ersten Verschlechterung um die MID mit zugehörigem 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Berechnung des 95%-KI mittel Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley).</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusatzanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Vergleich zum Baseline-Wert (MMRM) (siehe separater Anhang 4-G)
<p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i></p>	

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-901	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
<p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen (siehe Tabelle 4-37). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten,

vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-37 beschrieben.

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

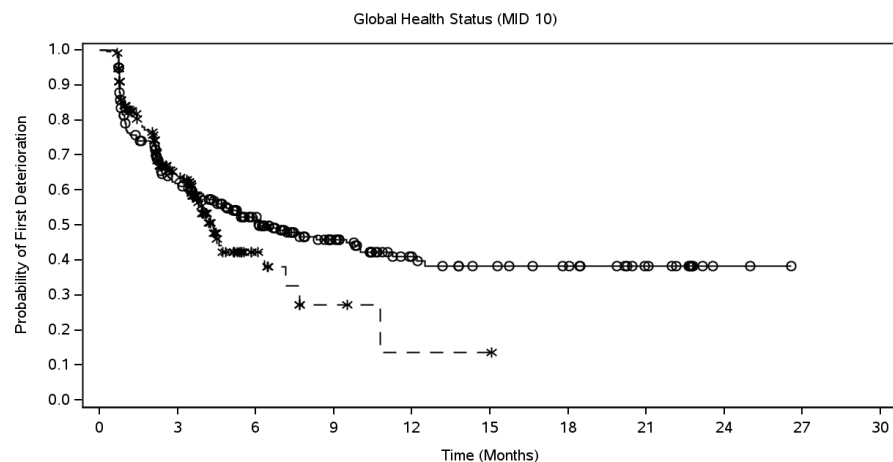
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-901 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30 Subskalen	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI] ³	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI] ³	HR ⁴ [95-%-KI]	p-Wert ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	276	141 (51,1)	6,14 [4,53; 9,99]	245	104 (42,4)	4,37 [3,81; 6,34]	0,972 [0,746; 1,266]	0,3411
Körperliche Funktion	276	144 (52,2)	6,24 [4,57; 9,36]	246	113 (45,9)	3,78 [3,58; 4,60]	0,753 [0,580; 0,978]	0,0187
Rollenfunktion	275	150 (54,5)	5,22 [3,52; 6,93]	248	132 (53,2)	3,48 [2,27; 3,88]	0,705 [0,551; 0,902]	0,0038
Emotionale Funktion	276	90 (32,6)	N.A. [11,96; N.A.]	245	56 (22,9)	8,28 [6,01; N.A.]	0,798 [0,555; 1,148]	0,2479
Kognitive Funktion	276	146 (52,9)	5,65 [5,06; 8,54]	245	97 (39,6)	4,44 [3,78; N.A.]	0,863 [0,657; 1,133]	0,2655
Soziale Funktion	276	146 (52,9)	4,99 [3,88; 7,79]	245	103 (42,0)	4,21 [3,68; N.A.]	0,959 [0,739; 1,244]	0,9923

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*

- (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen
- (2) Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind
- (3) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (4) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT und dem Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 als Kovariate
- (5) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT

Für die Endpunkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus gemäß des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zur körperlichen Funktion und Rollenfunktion für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (siehe Tabelle 4-41 sowie Abbildungen 4-18 und 4-19): Das Risiko einer Verschlechterung auf der jeweiligen Funktionsskala war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (körperliche Funktion: HR [95%-KI]: 0,753 [0,580; 0,978], p-Wert: 0,0187; Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,705 [0,551; 0,902], p-Wert: 0,0038). Im Median trat eine relevante Verschlechterung der körperlichen Funktion im Nivolumab+Chemotherapie-Arm nach 6,24 Monaten [95%-KI: 4,57; 9,36] und im Chemotherapie-Arm nach 3,78 Monaten [95%-KI: 3,58; 4,60] ein. Für die Rollenfunktion betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung 5,22 Monate [95%-KI: 3,52; 6,93] im Nivolumab+Chemotherapie-Arm bzw. 3,48 Monate [95%-KI: 2,27; 3,88] im Chemotherapie-Arm. Für die anderen Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede. Die entsprechenden kontinuierlichen Analysen des EORTC QLQ-C30 mittels MMRM sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC

276 152 102 56 31 24 20 12 2 0 0

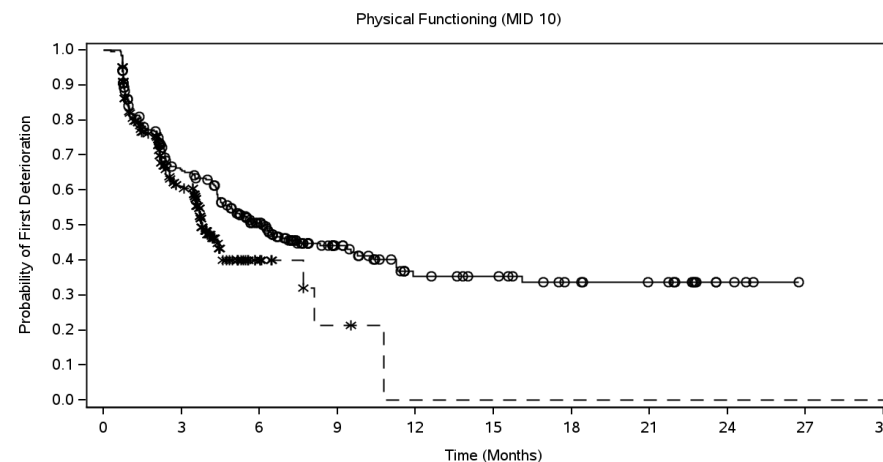
SOC

245 115 11 3 1 1 0 0 0 0 0

—○— Nivolumab + SOC (events: 141/276), median and 95% CI: 6.14 (4.53, 9.99)

-*- SOC (events: 104/245), median and 95% CI: 4.37 (3.81, 6.34)

Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.972 (0.746, 1.266)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC

276 158 98 49 27 23 16 13 4 0 0

SOC

246 110 10 2 0 0 0 0 0 0 0

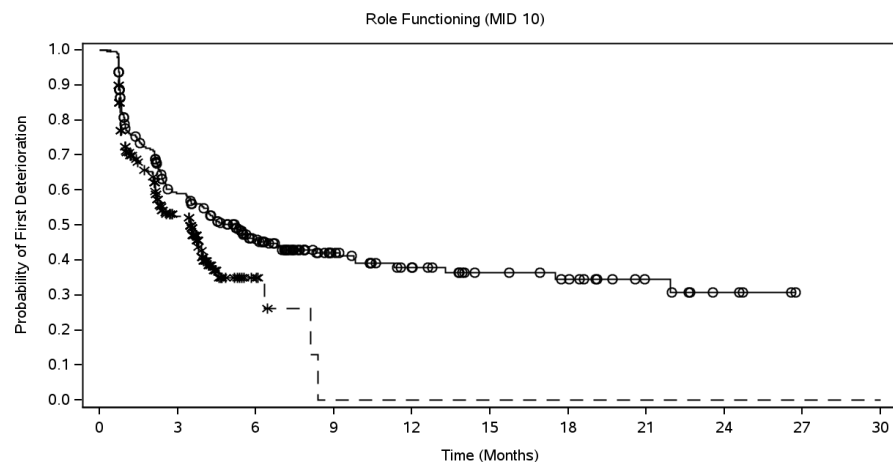
—○— Nivolumab + SOC (events: 144/276), median and 95% CI: 6.24 (4.57, 9.36)

-*- SOC (events: 113/246), median and 95% CI: 3.78 (3.58, 4.60)

Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.753 (0.580, 0.978)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

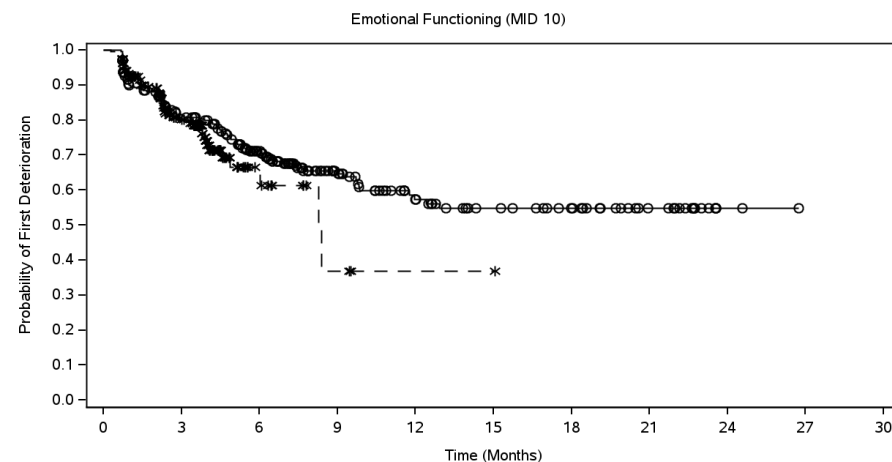


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	275	143	89	44	30	21	17	9	4	0	0
SOC	248	94	6	0	0	0	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 150/275), median and 95% CI: 5.22 (3.52, 6.93)
 -*- SOC (events: 132/248), median and 95% CI: 3.48 (2.27, 3.88)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.705 (0.551, 0.902)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

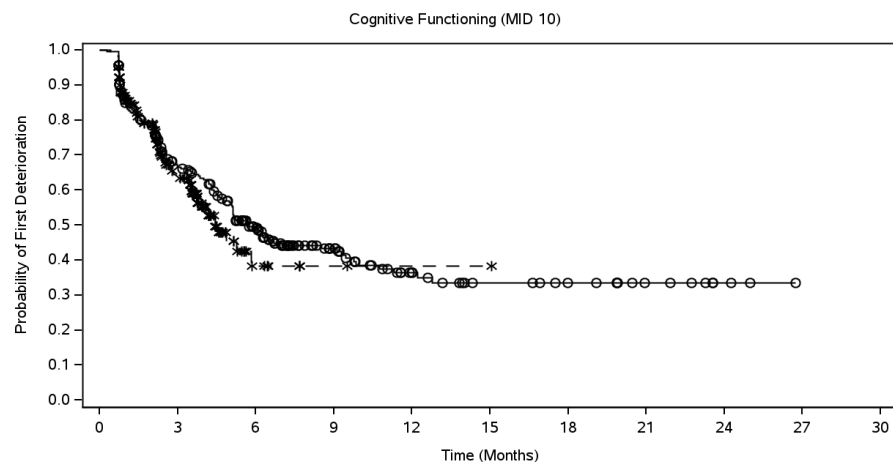


Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	193	133	74	47	35	28	16	2	0	0
SOC	245	139	13	3	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 90/276), median and 95% CI: N.A. (11.96, N.A.)
 -*- SOC (events: 56/245), median and 95% CI: 8.28 (6.01, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.798 (0.555, 1.148)

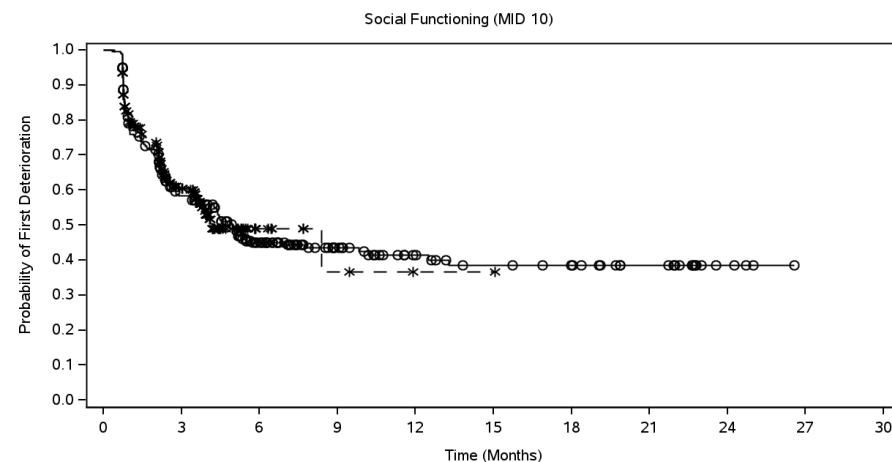
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der emotionalen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	160	96	51	27	18	14	8	3	0	0
SOC	245	115	8	2	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 146/276), median and 95% CI: 5.65 (5.06, 8.54)
 -*- SOC (events: 97/245), median and 95% CI: 4.44 (3.78, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.863 (0.657, 1.133)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + SOC	276	141	82	47	31	24	21	14	4	0	0
SOC	245	111	9	3	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab + SOC (events: 146/276), median and 95% CI: 4.99 (3.88, 7.79)
 -*- SOC (events: 103/245), median and 95% CI: 4.21 (3.68, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab + SOC vs. SOC) and 95% CI: 0.959 (0.739, 1.244)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der kognitiven Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung der sozialen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-901

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA209-901	<p>Bei den Endpunkten zur Verträglichkeit werden alle UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung gemeldet wurden. UE wurden im Verlauf der Studie CA209-901 kontinuierlich erhoben. Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.</p> <p>UE-Hauptkategorien</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE mit Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE (schwere UE) • SUE <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Tod führte ○ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) ○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Studienprotokoll für klinische Studien von BMS definiert) ○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war ○ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhausaufnahme geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den/die Studienteilnehmer:in/Patient:in gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein [sind aber nicht vollständig]: die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; [relevante] Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Krankenhausaufnahme führen). Auch ein potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschaden ist umfasst. <ul style="list-style-type: none"> • Zum Therapieabbruch führende UE

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Therapieabbruch ist als Therapieabbruch eines oder mehrerer Wirkstoffe eines Regimes mit mehreren Wirkstoffen definiert, selbst wenn der/die Patient:in weiter behandelt wurde.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.0, des NCI klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 26.0.</p> <p>Die Analysen erfolgten als Ereigniszeitanalysen auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein stratifizierter Log-Rank-Test und das Hazard Ratio von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aus einem stratifizierten Cox-Modell, das die Behandlung als einzige Variable enthielt, herangezogen. Die abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit zugehörigem 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Berechnung des 95%-KI mittel Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (Sicherheitspopulation).</p> <p>Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d. h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Für die Auswertung der Studie CA209-901 wurden folgende PT ausgeschlossen, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebs Schmerzen • Blasenkrebs • Progression einer bösartigen Neubildung • Lebermetastasen • Lungenmetastasen • Metastasen im Zentralnervensystem • Wirbelsäulenmetastasen • Tumor-bedingtes Fieber • Noduläre Fasziiitis • Adenoma sebaceum <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UESI¹: imUE, spezifische UE und OESI: siehe separater Anhang 4-G • Häufige UE auf SOC/PT-Ebene: Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für schwere UE sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis aller erfassten UE (inkl. Progress) gemäß den Anforderungen der Dossievorlage im separaten Anhang 4-G dargestellt. Zum Therapieabbruch führende UE werden auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv ebenfalls im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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

Studie	Operationalisierung
(1)	<p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; imUE: immunvermitteltes UE; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; OESI: weitere UE von speziellem Interesse (<i>Other Events of Special Interest</i>); PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</p> <p>Für Details zur Operationalisierung von UESI siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4.</p>

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Verträglichkeit in der Studie CA209-901

Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zum Therapieabbruch führende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Jegliche imUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere bzw. schwerwiegende imUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche spezifische UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere bzw. schwerwiegende spezifische UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche OESI	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere bzw. schwerwiegende OESI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche häufige UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere bzw. schwerwiegende häufige UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
imUE: immunvermitteltes UE; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; OESI: weitere UE von speziellem Interesse (<i>Other Events of Special Interest</i>); PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln und Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, die nahezu alle randomisierten Patient:innen umfasst (592/608 Patient:innen [97,4 %]). Die nicht enthaltenen Patient:innen wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit) war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm länger als im Chemotherapie-Arm und betrug im Median 16,8 vs. 13,8 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR als adäquate Auswertung angesehen.

Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit CTCAE-Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Verträglichkeit als hoch eingestuft. Ausnahmen hiervon bilden die Auswertungen zu schweren und schwerwiegenden Ereignissen, bei denen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus der Studie CA209-901 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE-Hauptkategorien

UE-Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹		Chemotherapie (N = 288) ¹		Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95-%-KI] ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95-%-KI] ²	HR ³ [95-%-KI]	p-Wert ⁴
Jegliche UE	303 (99,7)	0,13 [0,10; 0,16]	285 (99,5)	0,13 [0,10; 0,20]	0,995 [0,845; 1,172]	0,8961
Schwere UE	238 (78,3)	2,07 [1,61; 2,33]	196 (68,1)	2,43 [1,91; 3,02]	1,178 [0,972; 1,428]	0,0975
SUE	147 (48,4)	17,25 [8,80; 24,15]	115 (39,9)	N.A [8,71; N.A.]	0,913 [0,706; 1,180]	0,4851
Zum Therapieabbruch führende UE	94 (30,9)	N.A.	67 (23,3)	N.A.	1,091 [0,788; 1,510]	0,5971

IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

(1) Analysepopulation: Sicherheitspopulation
(2) Das 2-seitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT
(4) Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Lebermetastasen entsprechend dem Eintrag im IRT

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE zeigte sich in der Studie CA209-901 für die vier Hauptkategorien jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-44).

Weitere Analysen: UESI und häufige UE auf SOC/PT-Ebene

Ergebnisse der weiteren Analysen zu UESI sowie zu häufigen UE auf SOC/PT-Ebene werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UESI

Erfahrungsgemäß treten spezifische UE und imUE vor allem bei der Behandlung mit Immuntherapeutika auf. Für die gesamte Sicherheitspopulation der CA209-901 wurden diese UE genauer analysiert: Die meisten spezifischen UE und imUE unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie waren vom Grad 1 oder 2. Spezifische UE und imUE – einschließlich der Grade 3 und 4 – waren bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement für Nivolumab gut behandelbar [9]. Die meisten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden spezifischen UE und imUE waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts mit DBL im Juni 2023 reversibel; die mediane Zeit bis zum Abklingen dieser UE reichte von 0,57 bis 18,29 Wochen [29]. Einige endokrine UE wurden aufgrund der anhaltenden Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie noch nicht als abgeklungen betrachtet.

OESI traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (siehe separater Anhang 4-G).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-901) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Verträglichkeit sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe 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.

¹⁶ unbesetzt

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

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte CA209-901	Alter	Region	Geschlecht	Abstammung	ECOG-Status zu Studienbeginn	PD-L1-Status (klinische Datenbank)	PD-L1-Status (IRT)	Lebermetastasen (CRF)	Lebermetastasen (IRT)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Vorherige Strahlentherapie	Vorherige systemische Krebstherapie
Mortalität												
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität												
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30												
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkte CA209-901	Alter	Region	Geschlecht	Abstammung	ECOG-Status zu Studienbeginn	PD-L1-Status (klinische Datenbank)	PD-L1-Status (IRT)	Lebermetastasen (CRF)	Lebermetastasen (IRT)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Vorherige Strahlentherapie	Vorherige systemische Krebstherapie
Übelkeit und Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyspnoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitminderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obstipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität												
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30												
Globaler Gesundheitsstatus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körperliche Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rollenfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emotionale Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kognitive Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soziale Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien												
Jegliche UE	●	●	●	●	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte CA209-901	Alter	Region	Geschlecht	Abstammung	ECOG-Status zu Studienbeginn	PD-L1-Status (klinische Datenbank)	PD-L1-Status (IRT)	Lebermetastasen (CRF)	Lebermetastasen (IRT)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Vorherige Strahlentherapie	Vorherige systemische Krebstherapie
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zum Therapieabbruch führende UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>; IRT: interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>); PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>●: Gemäß SAP präspezifizierte Subgruppenanalyse; ○: Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse</p>												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CA209-901 und alle Effektmodifikatoren

Endpunkte ¹ CA209-901	Alter	Region	Geschlecht	Abstammung	ECOG-Status zu Studienbeginn	PD-L1-Status (klinische Datenbank)	PD-L1-Status (IRT)	Lebermetastasen (CRF)	Lebermetastasen (IRT)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Vorherige Strahlentherapie	Vorherige systemische Krebstherapie
Mortalität												
Gesamtüberleben	0,5429	0,0688	0,7946	0,9104	0,4295	0,5790	0,7091	0,8489	0,7605	0,7019	0,4954	0,5592
Morbidität												
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	0,1619	0,8254	0,9939	0,7800	0,0882	0,6363	0,7234	0,6915	0,5477	0,0705	0,4512	0,4057
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30												
Fatigue	0,1837	0,9679	0,9638	0,5776	0,6658	0,1215	0,1080	0,3313	0,2203	0,7492	0,7149	0,1779
Übelkeit und Erbrechen	0,2707	0,9204	0,0241	0,6983	0,9768	0,2829	0,2868	0,1076	0,1114	0,6999	0,6332	0,3231
Schmerz	0,9801	0,2930	0,9992	0,2910	0,5617	0,7118	0,5906	0,5922	0,6946	0,4003	0,7536	0,0276
Dyspnoe	0,4340	0,7480	0,8317	0,3812	0,3301	0,8410	0,6424	0,7159	0,9390	0,5469	0,0788	0,7125
Schlaflosigkeit	0,3740	0,9640	0,0142	0,7752	0,5147	0,4881	0,4473	0,9978	0,7951	0,9045	0,7673	0,6287
Appetitminderung	0,4897	0,9679	0,9992	0,8028	0,8254	0,7611	0,7932	0,4604	0,3232	0,2671	0,2082	0,6388
Obstipation	0,1875	0,9121	0,8548	0,3908	0,5615	0,5304	0,5771	0,6952	0,4100	0,8594	0,7051	0,9457
Diarrhoe	0,3424	0,0872	0,2927	0,8047	0,5209	0,9607	0,9339	0,7791	0,9390	0,8259	0,4514	0,7526
Lebensqualität												
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30												
Globaler Gesundheitsstatus	0,1507	0,3239	0,9517	0,9505	0,0410	0,3687	0,3207	0,8211	0,8384	0,7722	0,6786	0,2836
Körperliche Funktion	0,6684	0,6379	0,5106	0,6032	0,6150	0,4179	0,3522	0,5949	0,3614	0,5485	0,4281	0,3255

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

Endpunkte ¹ CA209-901	Alter	Region	Geschlecht	Abstammung	ECOG-Status zu Studienbeginn	PD-L1-Status (klinische Datenbank)	PD-L1-Status (IRT)	Lebermetastasen (CRF)	Lebermetastasen (IRT)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Vorherige Strahlentherapie	Vorherige systemische Krebstherapie
Rollenfunktion	0,5659	0,8171	0,5356	0,9937	0,1380	0,6782	0,7778	0,3658	0,6566	0,6232	0,1758	0,5189
Emotionale Funktion	0,2708	0,9112	0,8783	0,9393	0,2231	0,4248	0,4200	0,0553	0,0954	0,5235	0,2808	0,2465
Kognitive Funktion	0,2834	0,2989	0,6235	0,1260	0,1584	0,7550	0,7420	0,8080	0,8774	0,4118	0,3310	0,9934
Soziale Funktion	0,6296	0,9854	0,7654	0,9434	0,1614	0,9297	0,9952	0,7727	0,9766	0,3749	0,0909	0,6002
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien												
Jegliche UE	0,8916	0,9571	0,8065	0,9392	0,6937	0,5470	0,4713	0,6543	0,6141	0,7018	0,4646	0,3335
Schwere UE	0,4086	0,5415	0,1493	0,3235	0,4817	0,5776	0,6220	0,0767	0,0140	0,9552	0,1299	0,8412
SUE	0,8531	0,7827	0,3366	0,3435	0,4749	0,6678	0,6885	0,1307	0,0616	0,4638	0,8019	0,5084
Zum Therapieabbruch führende UE	0,4673	0,5399	0,7134	0,5982	0,9744	0,4949	0,5758	0,5644	0,8753	0,2645	0,2314	0,1171
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale; IRT: interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis (1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden fett markiert.												

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

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

Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

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

Subgruppenanalysen

Eine Übersicht über die für das Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen inkl. der gemäß Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen geben die Tabellen 4-45 und 4-46.

Die verwendete Methodik für die Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen dargestellt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-901) zum direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie vs. alleiniger Chemotherapie vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Interaktion sowie die Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Mortalität – Gesamtüberleben

Fazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

In den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

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

Fazit zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

In den Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Übelkeit und Erbrechen aus der Studie CA209-901

Subgruppe/ Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI]	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI]	HR ³ [95%-KI] p-Wert ⁴	p-Wert des Interak- tionstests ⁵
Gesamt- population	276	156 (56,5)	3,55 [2,40; 4,86]	247	114 (46,2)	3,78 [3,09; 4,60]	1,082 [0,846; 1,384] 0,4982	-
Geschlecht								0,0241
Weiblich	61	45 (73,8)	2,33 [1,15; 3,09]	55	22 (40,0)	N.A. [2,23; N.A.]	1,758 [1,046; 2,952] 0,0215	-
Männlich	215	111 (51,6)	4,53 [2,46; N.A.]	192	92 (47,9)	3,55 [2,89; 4,44]	0,924 [0,697; 1,224] 0,5863	-

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*)

- (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen
- (2) Anzahl Patient:innen in der Gesamtpopulation bzw. der jeweiligen Subgruppe mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell
- (4) Unstratifizierter Log-Rank-Test
- (5) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, dem Baseline-Wert und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Schmerz aus der Studie CA209-901

Subgruppe/ Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI]	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI]	HR ³ [95-%-KI] p-Wert ⁴	p-Wert des Interak- tionstests ⁵
Gesamt- population	276	142 (51,4)	6,74 [5,49; 8,97]	248	78 (31,5)	8,31 [4,40; N.A.]	1,044 [0,778; 1,401] 0,8632	-
Vorherige systemische Krebstherapie								0,0276
Ja	80	47 (58,8)	5,16 [2,99; 8,74]	53	11 (20,8)	8,38 [N.A.; N.A.]	2,051 [1,042; 4,037] 0,0247	-
Nein	196	95 (48,5)	7,13 [6,08; 10,74]	195	67 (34,4)	4,60 [4,04; N.A.]	0,868 [0,619; 1,217] 0,2669	-
<p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>)</p> <p>(1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Anzahl Patient:innen in der Gesamtpopulation bzw. der jeweiligen Subgruppe mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind (3) Unstratifiziertes Cox-Modell (4) Unstratifizierter Log-Rank-Test (5) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, dem Baseline-Wert und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal</p>								

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zu Schlaflosigkeit aus der Studie CA209-901

Subgruppe/ Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI]	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95%-KI]	HR ³ [95%-KI] p-Wert ⁴	p-Wert des Interak- tionstests ⁵
Gesamt- population	275	112 (40,7)	11,27 [9,46; N.A.]	247	77 (31,2)	8,38 [8,38; N.A.]	0,825 [0,606; 1,123] 0,1828	-
Geschlecht								0,0142
Weiblich	61	34 (55,7)	6,24 [2,66; 18,99]	55	14 (25,5)	N.A.	1,499 [0,782; 2,872] 0,1208	-
Männlich	214	78 (36,4)	12,62 [9,72; N.A.]	192	63 (32,8)	8,38 [5,16; N.A.]	0,667 [0,467; 0,953] 0,0150	-
<p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>)</p> <p>(1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Anzahl Patient:innen in der Gesamtpopulation bzw. der jeweiligen Subgruppe mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell (4) Unstratifizierter Log-Rank-Test (5) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, dem Baseline-Wert und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal</p>								

Fazit zu den Endpunkten zur Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30***Subskala zu Übelkeit und Erbrechen***

Für die Subskala zu Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht ein p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-47).

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht waren die Effekte in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Der beobachtete Effekt ist zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie und statistisch signifikant ($p = 0,0215$). Für die Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich abweichend von der Gesamtpopulation ein entgegengerichteter Effekt zugunsten von Nivolumab. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p = 0,5863$).

Subskala zum Schmerz

Für die Subskala zum Schmerz des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen einer vorherigen systemischen Krebstherapie ein p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-48).

Für das Subgruppenmerkmal des Vorliegens einer vorherigen systemischen Krebstherapie waren die Effekte in der Subgruppe der Patient:innen, die eine vorherige systemische Krebstherapie erhalten hatten, gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe war der Effekt zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie und statistisch signifikant ($p = 0,0247$). In der Subgruppe der Patient:innen ohne vorherige systemische Krebstherapie war der Effekt entgegengerichtet zur Gesamtpopulation und nicht statistisch signifikant ($p = 0,2669$).

Subskala zur Schlaflosigkeit

Für die Subskala zur Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht ein p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-49).

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht waren die Effekte in der Subgruppe der männlichen Patienten, gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe war der Effekt zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie und statistisch signifikant ($p = 0,0150$). In der Subgruppe der weiblichen Patientinnen war der Effekt entgegengerichtet zur Gesamtpopulation und nicht statistisch signifikant ($p = 0,1208$).

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

Eine biologische, medizinische bzw. physiologische Rationale, die den Zusammenhang zwischen den Symptomen Übelkeit und Erbrechen bzw. Schlaflosigkeit und dem Geschlecht in der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie erklären könnte, ist nicht bekannt. Ebenso wenig ist ein Zusammenhang zwischen Schmerz und dem Vorliegen einer vorherigen systemischen Krebstherapie nicht naheliegend. Es ist in den vorliegenden Fällen somit von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen. Für die übrigen Subgruppenanalysen des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 lagen keine Effektmodifikationen vor.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 – Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit signifikantem Interaktionsterm für die Subskala zum globalen Gesundheitsstatus aus der Studie CA209-901

Subgruppe/ Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 304) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI]	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95-%-KI]	HR ³ [95-%-KI] p-Wert ⁴	p-Wert des Interak- tionstests ⁵
Gesamt- population	276	141 (51,1)	6,14 [4,53; 9,99]	245	104 (42,4)	4,37 [3,81; 6,34]	0,961 [0,739; 1,250] 0,2894	-
ECOG-Status zu Studienbeginn								0,0410
0	152	84 (55,3)	5,36 [2,79; 9,79]	131	56 (42,7)	4,21 [3,58; 7,69]	1,189 [0,836; 1,692] 0,9323	-
1	122	56 (45,9)	9,49 [4,53; N.A.]	114	48 (42,1)	4,40 [3,22; 7,16]	0,714 [0,480; 1,061] 0,1493	-
ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>) (1) Analysepopulation: Alle randomisierten Patient:innen (2) Anzahl Patient:innen in der Gesamtpopulation bzw. der jeweiligen Subgruppe mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline, die in die Analyse eingegangen sind (3) Unstratifiziertes Cox-Modell (4) Unstratifizierter Log-Rank-Test (5) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, dem Baseline-Wert und dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppenmerkmal</i> als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal								

Fazit zu den Endpunkten zum globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30***Subskala zum globalen Gesundheitsstatus***

Für die Subskala zum globalen Gesundheitsstaus gemäß EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Subgruppenanalyse nach ECOG-Status zu Studienbeginn ein p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-50).

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-Status zu Studienbeginn waren die Effekte in der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-Status 1 bei Studienbeginn gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe war der Effekt zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (HR = 0,714). In der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-Status 0 bei Studienbeginn war der Effekt zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie und damit entgegengerichtet zur Gesamtpopulation (HR = 1,189). In beiden Subgruppen waren die jeweiligen Effekte nicht statistisch signifikant. Bezüglich des globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 sind somit weder für die Gesamtpopulation noch für die Subgruppen nach ECOG-Status bei Studienbeginn signifikante Effekte aufgetreten. Der signifikante Interaktionsterm dieser Subgruppenanalyse wird somit als Zufallseffekt betrachtet.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit**Fazit zum Endpunkt jegliche UE**

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE mit signifikantem Interaktionsterm aus der Studie CA209-901

Subgruppe/ Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (N = 304) ¹			Chemotherapie (N = 288) ¹			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95-%-KI]	N ²	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95-%- KI]	HR ³ [95-%-KI] p-Wert ⁴	p-Wert des Interak- tionstests ⁵
Gesamt- population	304	238 (78,3)	2,07 [1,61; 2,33]	288	196 (68,1)	2,43 [1,91; 3,02]	1,156 [0,955; 1,399] 0,1400	-
Lebermetastasen (IRT)								0,0140
Ja	64	56 (87,5)	0,72 [0,49; 1,51]	61	41 (67,2)	2,56 [1,12; 4,04]	1,798 [1,196; 2,704] 0,0044	-
Nein	240	182 (75,8)	2,30 [1,77; 3,09]	227	155 (68,3)	2,40 [1,91; 3,02]	1,032 [0,831; 1,282] 0,7814	-
HR: Hazard Ratio; IRT: interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der von der Analysepopulation umfassten Patient:innen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>) (1) Analysepopulation: Sicherheitspopulation (2) Anzahl Patient:innen in der Gesamtpopulation bzw. der jeweiligen Subgruppe (3) Unstratifiziertes Cox-Modell (4) Unstratifizierter Log-Rank-Test (5) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, dem Baseline-Wert und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal								

Fazit zum Endpunkt schwere UE

Für schwere UE ergab sich in der Subgruppenanalyse nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen (erhoben im IRT) ein p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 (siehe Tabelle 4-51).

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

Für das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen (IRT) waren die Effekte sowohl in der Subgruppe der Patient:innen mit als auch der Patient:innen ohne Lebermetastasen gleichgerichtet zur Gesamtpopulation zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Hierbei war der Effekt jedoch einzig in der Subgruppe der Patient:innen mit Lebermetastasen statistisch signifikant ($p = 0,0044$). Es existiert keine medizinische Rationale, dass Patient:innen mit Lebermetastasen unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie häufiger schwere UE erleiden. Bei dem signifikanten Interaktionsterm ist daher von einem Zufallseffekt auszugehen.

Fazit zu den Endpunkten SUE und zum Therapieabbruch führende UE

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 Gesamtfazit zu Subgruppenanalysen

Zusammenfassend liegen für einzelne von Patient:innen berichtete Endpunkte gemäß des EORTC QLQ-C30 und zu schweren UE signifikante Interaktionsterme der Subgruppenanalysen vor. Es zeigen sich jedoch bei den jeweiligen Subgruppenanalysen weder durch eine biologische, medizinische bzw. physiologische Rationale erklärable Effektmodifikationen noch konsistente Effekte, die Skalen- bzw. Endpunkt-übergreifend bestehen. Es ist somit davon auszugehen, dass die beobachteten Interaktionsterme zufälliger Natur sind. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie CA209-901

- Studienberichte [29, 30]
- Studienregistereinträge [24-28]
- Publikation [31]
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3
 - Separater Anhang 4-G

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der 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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

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 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte einzig die Studie CA209-901 als relevant identifiziert werden. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie. Die Studie CA209-901 entspricht nach VerFO des G-BA 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

CA209-901 ist eine multizentrische, internationale RCT, deren Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotenzial der CA209-901 auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind valide erhoben worden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Zudem sind alle Endpunkte patientenrelevant (Gesamtüberleben, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und UE) oder von besonderer klinischer Relevanz (Endpunkte zum Ansprechen) und somit für die Nutzenbewertung geeignet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist für das Gesamtüberleben, die Endpunkte zum Ansprechen sowie für schwere UE und SUE niedrig. Für die mit Fragebögen durch die Patient:innen erhobenen Endpunkte (EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30) und für die UE-Kategorien jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dennoch erlauben diese Endpunkte die Ableitung von validen Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Umsetzung der zVT in der Studie CA209-901

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT festgelegt [3]. Für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, umfasst die zVT des Weiteren eine Erhaltungstherapie mit Avelumab. Die Studie erfüllt in Anbetracht des Studiendauerzeitraums bestmöglich die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die zVT (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1): Die Therapie im Vergleichsarm entspricht während der Chemotherapie-Phase vollständig der vom G-BA festgelegten zVT mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Nach Abschluss der Chemotherapie-Phase wurde die zVT für die Patient:innen, die nach Ende der Chemotherapie progressionsfrei waren, teilweise umgesetzt. Die vom G-BA festgelegte zVT ist somit für einen relevanten Anteil der Patient:innen in der Studie CA209-901 umgesetzt, so dass die Studie die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie CA209-901 handelt es sich um eine hochwertige, randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie, in der die Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird. Die zVT ist in der Studie für einen relevanten Teil der Patient:innen umgesetzt. Da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab für progressionsfreie Patient:innen im Chemotherapie-Arm laut Studienprotokoll nicht explizit vorgesehen war und nicht alle progressionsfreien Patient:innen eine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten haben, unterliegt die Aussagekraft der Studie CA209-901 hinsichtlich eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet Einschränkungen. Zusammenfassend ist von einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen. Trotz der Limitationen stellt die Studie CA209-901 die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin dar, auf Basis derer sich Aussagen zum Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes ableiten lassen.

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.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die RCT CA209-901, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom untersucht wurde. Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zVT zunächst auf Ebene der einzelnen Endpunkte und anschließend auf Studienebene bewertet. Tabelle 4-63 gibt einen Überblick über die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie CA209-901.

Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,778 [0,633; 0,957] p = 0,0171 medianes Gesamtüberleben (Monate): 21,72 vs. 18,86 12-Monats-Überlebensraten (%): 70,2 vs. 62,7 24-Monats-Überlebensraten (%): 46,9 vs. 40,7	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Morbidität		
ORR		
ORR	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p = 0,0003 ORR (%): 57,6 vs. 43,1	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
BOR – CR	RR: 1,83 [1,27; 2,66] p = 0,0010 Rate an CR (%): 21,7 vs. 11,8	
<i>Zusatzanalysen zur ORR</i>		
TTR	HR: 0,888 [0,705; 1,120] p = 0,3099 Mediane TTR (Monate): 2,10 vs. 2,10	
TTCR	HR: 1,063 [0,695; 1,628] p = 0,8090 Mediane TTCR (Monate): 2,09 vs. 2,05	

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
DOR	HR: 0,635 [0,469; 0,861] p = 0,0033 Mediane DOR (Monate): 9,53 vs. 7,26	
DOCR	HR: 0,481 [0,262; 0,885] p = 0,0167 Mediane DOCR (Monate): 37,06 vs. 13,24	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
EQ-5D-VAS	HR: 1,077 [0,754; 1,538] p = 0,9349	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
Fatigue	HR: 1,137 [0,908; 1,423] p = 0,5942	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,073 [0,838; 1,374] p = 0,5440	
Schmerzen	HR: 1,053 [0,784; 1,413] p = 0,8082	
Dyspnoe	HR: 0,786 [0,587; 1,053] p = 0,1038	
Schlaflosigkeit	HR: 0,817 [0,599; 1,113] p = 0,1800	
Appetitminderung	HR: 1,122 [0,853; 1,475] p = 0,4332	
Obstipation	HR: 0,739 [0,550; 0,993] p = 0,0490	
Diarrhoe	HR: 0,468 [0,318; 0,691] p < 0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,972 [0,746; 1,266] p = 0,3411	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Körperliche Funktion	HR: 0,753 [0,580; 0,978] p = 0,0187	
Rollenfunktion	HR: 0,705 [0,551; 0,902] p = 0,0038	
Emotionale Funktion	HR: 0,798 [0,555; 1,148] p = 0,2479	
Kognitive Funktion	HR: 0,863 [0,657; 1,133] p = 0,2655	

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Soziale Funktion	HR: 0,959 [0,739; 1,244] p = 0,9923	
Verträglichkeit		
UE		
Jegliche UE	HR: 0,995 [0,845; 1,172] p = 0,8961	Höherer oder geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE	HR: 1,178 [0,972; 1,428] p = 0,0975	
SUE	HR: 0,913 [0,706; 1,180] p = 0,4851	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,091 [0,788; 1,510] p = 0,5971	
BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>); DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time To Response</i>); UE: unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,778 [0,633; 0,957]; p = 0,0171). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie um etwa 22 % gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das Gesamtüberleben wurde im Median um fast 3 Monate von 18,86 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 21,72 Monate im Nivolumab+Chemotherapie-Arm verlängert. Die Überlebensraten zu Monat 12 und 24 zeigen konsistent einen numerischen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT in Bezug auf das Gesamtüberleben lässt sich jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit quantifizieren, da die Aussagekraft der Studie CA209-901 bezüglich der Umsetzung der zVT im zweiten Teil der Studie Einschränkungen unterliegt (siehe Abschnitt 4.4.1). Dennoch zeigt Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie einen für die Patient:innen relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der in diesem palliativen Setting von großer Bedeutung ist. Insgesamt ergibt sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein **Anhaltspunkt**

für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Morbidität

ORR

Das klinische Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verbessert.

Die ORR, die kombinierte Rate aus CR und PR, war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (57,6 % vs. 43,1 %; RR [95%-KI]: 1,34 [1,14; 1,57]; $p = 0,0003$). Ein CR als BOR – und damit einen bildmorphologisch nicht mehr nachweisbaren Tumor – erreichten unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 21,7 % der Patient:innen. Im Vergleich hierzu erreichten dies im Chemotherapie-Arm hingegen nur etwa halb so viele Patient:innen (11,8 %). Dies entspricht ebenfalls einem signifikanten Vorteil der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein (RR [95%-KI]: 1,83 [1,27; 2,66]; $p = 0,0010$).

Das Ansprechen (CR oder PR) trat hierbei in beiden Studienarmen im Median gleich schnell ein (Nivolumab+Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,10; 2,14]; Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,07; 2,14]). Die mediane TTCR war in beiden Studienarmen ebenfalls nahezu identisch (2,09 Monate [95%-KI: 2,00; 2,10] vs. 2,05 Monate [95%-KI: 1,97; 2,14]).

Die Dauer des Ansprechens (CR oder PR) war hingegen im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm (9,53 Monate [95%-KI: 7,59; 15,08] vs. 7,26 Monate [95%-KI: 5,72; 8,90]; HR [95%-KI]: 0,635 [0,469; 0,861], $p = 0,0033$).

Die Dauer des vollständigen Ansprechens und damit der Zeitraum der Tumorfreiheit konnte durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie besonders deutlich verlängert werden: Die mediane DOCR im Nivolumab+Chemotherapie-Arm war im Vergleich zum Chemotherapie-Arm um fast 24 Monate verlängert (37,06 Monate [95%-KI: 18,14; N.A.] vs. 13,24 Monate [95%-KI: 7,33; 18,40]). Das Risiko, nach einer CR einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte hierbei um mehr als die Hälfte signifikant reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,481 [0,262; 0,885]; $p = 0,0167$). Diese erhebliche Verlängerung der Tumorfreiheit in Form der DOCR ist insbesondere vor dem Hintergrund der 24-monatigen Behandlungszeit im Nivolumab+Chemotherapie-Arm bedeutsam: Das CR hielt bei diesen Patient:innen im Median mehr als ein Jahr nach Ende der Therapie immer noch an.

Ein klinisches Ansprechen (CR bzw. PR) trat in beiden Studienarmen überwiegend bereits im ersten Studienabschnitt auf. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm, in dem Nivolumab bereits von Beginn der Behandlung an zusätzlich zur Chemotherapie gegeben wurde, sprachen im Studienverlauf wie oben beschrieben signifikant mehr Patient:innen auf die Therapie an als im

Chemotherapie-Arm; doppelt so viele Patient:innen erreichten eine CR und damit eine Tumorfreiheit. Diese Tumorfreiheit blieb im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im zweiten Studienteil und über die Behandlungsphase hinaus signifikant länger erhalten als im Chemotherapie-Arm. Aus diesen deutlichen Vorteilen im klinischen Ansprechen ergibt sich ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Analog zum Gesamtüberleben ergibt sich insgesamt für das Ansprechen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß der EQ-5D-VAS traten in der Studie CA209-901 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zVT ist bezüglich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS folglich nicht belegt.

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zu Obstipation und Diarrhoe für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (Obstipation: HR [95-%-KI]: 0,739 [0,550; 0,993], p-Wert: 0,0490; Diarrhoe: HR [95-%-KI]: 0,468 [0,318; 0,691], p-Wert: < 0,0001). Für die anderen Symptomskalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben und zum Ansprechen ergibt sich insgesamt für die Krankheitssymptomatik ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus gemäß des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zur körperlichen Funktion und Rollenfunktion für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung auf der jeweiligen Funktionsskala war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (körperliche Funktion: HR [95-%-KI]: 0,753 [0,580; 0,978], p-Wert: 0,0187; Rollenfunktion: HR [95-%-KI]: 0,705 [0,551; 0,902], p-Wert: 0,0038). Für die anderen Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen und zur Krankheitssymptomatik ergibt sich insgesamt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE zeigte sich in der Studie CA209-901 für die vier Hauptkategorien jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie ist somit vergleichbar mit der alleinigen Chemotherapie.

Ein **höherer oder geringerer Schaden** durch die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT ist somit **nicht belegt**.

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Zusatznutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (Tabelle 4-46), bei denen nicht auszuschließen ist, dass es sich um Zufallsbefunde handelt.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie

Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose, die nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen ist [7]. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen

Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission. Patient:innen, die während oder nach der Erstlinientherapie einen Progress erleiden, stehen als Zweitlinientherapien nur wenige, begrenzt effektive Therapieoptionen zur Verfügung [8]. Somit besteht ein beträchtlicher therapeutischer Bedarf an wirksameren Erstlinientherapien, die das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern.

Für die zusammenfassende Betrachtung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im Vergleich zur zVT sind folgende Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien maßgeblich (siehe Tabelle 4-63):

- **Mortalität**
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens

- **Morbidität**
 - Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich des Ansprechens
 - Zusatznutzen bezüglich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS nicht belegt
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bezüglich der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

- **Verträglichkeit**
 - Ein höherer oder geringerer Schaden durch die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT ist nicht belegt.

Als erstes Immunonkologikum konnte Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eine Zulassung in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei für Cisplatin geeigneten Patient:innen erlangen. Somit stellt Nivolumab seit über 20 Jahren die erste Weiterentwicklung der Erstlinientherapie in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie dar, bei der Patient:innen bereits ab Therapiebeginn von dem immunonkologischen Therapieansatz profitieren können.

Erstmals konnte hierbei durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert werden. Dabei war in der Studie CA209-901 das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein statistisch signifikant um 22 % verringert. Auch für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

Der Vorteil im Gesamtüberleben der Patient:innen steht im Einklang mit der signifikanten Verbesserung im klinischen Ansprechen: Der Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit 21,7 % nahezu doppelt so hoch wie im Chemotherapie-Arm (11,8 %). Trotz einer auf maximal 24 Monate begrenzten Behandlungsdauer mit Nivolumab war die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 37,06 Monaten außerordentlich lang; sie wurde gegenüber dem Chemotherapie-Arm mit 13,24 Monaten nahezu verdreifacht. Diese Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen konnten somit durch die Therapie mit Nivolumab weit über den Behandlungszeitraum hinaus von einer längerfristigen Tumorfreiheit profitieren. Der Zeitpunkt, die Dauer und die Rate an vollständigem Ansprechen untermauern die Effektivität der gleichzeitigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und der Standard-Chemotherapie. Durch die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab wird dieser Effekt erhalten.

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin entsprach dem, welches aus vorangegangenen Studien mit Nivolumab oder den Chemotherapeutika bei Patient:innen mit Urothelkarzinom bereits bekannt war. Trotz der zusätzlichen Gabe von Nivolumab in der Kombination mit Chemotherapie waren die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Entwicklung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider: Für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie ergaben sich vereinzelt signifikante Vorteile im Vergleich zur zVT. Für alle anderen Aspekte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Ergebnisse in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Zusammenfassend steht Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom mit Nivolumab nun ein wirksamer Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit der Standard-Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin zur Verfügung, von dem die Patient:innen direkt von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren können. Durch die Kombinationstherapie mit Nivolumab erreichen deutlich mehr Patient:innen eine vollständige und langanhaltende Remission, als mit der alleinigen Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin, was schließlich zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führt.

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin stellt somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV dar. Da die Umsetzung der zVT im Vergleichsarm im zweiten Teil der Studie CA209-901 Einschränkungen unterliegt, ist das Ausmaß der Effekte mit Unsicherheit behaftet und lässt sich

nicht quantifizieren. **Folglich ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.**

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind.	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)

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:

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.

- 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

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. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H (2008): Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncologica*; 47(1):110-9.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-158.
4. AqVida GmbH (2010): Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2023. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
5. Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, Sala A, Dambrosio M, Antonelli G, et al. (2002): Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Annals of Oncology*; 13(7):1080-6.
6. Adamo V, Magno C, Spitaleri G, Garipoli C, Maisano C, Alafaci E, et al. (2005): Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Long-Term Follow-Up of a 3-Week Regimen. *Oncology*; 69(5):391-8.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [Zugriff: 12.12.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.

8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. 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.
11. European Medicines Agency (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Revision 5. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
12. Food and Drug Administration (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*; 45(2):228-47.
14. Schwenkglenks M, Matter-Walstra K (2016): Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*; 16(2):207-19.
15. EuroQol Research Foundation (2021): EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
16. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*; 20(10):1727-36.
17. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, et al. (2004): Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research*; 13(2):311-20.
18. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 85(5):365-76.
19. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. (2000): A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *European Journal of Cancer*; 36(14):1796-807.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab); Beschluss vom: 20. Mai 2021. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-613/2021-05-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-603.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Talazoparib; Beschluss vom: 20. November 2020;. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-554/2020-11-20_Geltende-Fassung_Talazoparib_D-545.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab); Beschluss vom: 17. Dezember 2020. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-559/2020-12-17_Geltende-Fassung_Encorafenib_D-551.pdf.
23. European Medicines Agency (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Revision 1. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf.
24. Bristol-Myers Squibb (2017): Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Participants With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate901) – Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT03036098). Stand des Eintrags: 10.04.2024. [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03036098>
25. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer – Registereintrag EU-CTR. . [Zugriff: 14.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14.
26. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. (2017): A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (ONO-4538-56/CA209901) (JPRN-jRCT2080223696). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223696>
27. Bristol-Myers Squibb (2017): A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab, or With Standard of Care Chemotherapy, Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer – Registereintrag WHO ICTRP (NCT03036098). Stand des Eintrags: 22.04.2024. [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036098>
28. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - CheckMate 901: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 901 – Registereintrag WHO ICTRP (EUCTR2016-003881-14-DE). Stand des Eintrags: 18.03.2024. [Zugriff: 14.05.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003881-14-DE>

29. Bristol-Myers Squibb Company (2023): Nivolumab + Chemotherapy. Interim Clinical Study Report for Study CA209901. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Of Nivolumab Combined With Ipilimumab, Or With Standard Of Care Chemotherapy, Versus Standard Of Care Chemotherapy In Participants With Previously Untreated Unresectable Or Metastatic Urothelial Cancer. Final Analysis for CA209901 Substudy. Report Date 20.09.2023.
30. Bristol-Myers Squibb Company (2024): Erratum to Interim Clinical Study Report for Study CA209901 A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Of Nivolumab Combined With Ipilimumab, Or With Standard Of Care Chemotherapy, Versus Standard Of Care Chemotherapy In Participants With Previously Untreated Unresectable Or Metastatic Urothelial Cancer.
31. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. (2023): Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 389(19):1778-89.

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 4-65: Suchstrategie in EMBASE für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.05.2024	
Zeitsegment	1974 bis 13.05.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or urotheli* or bladder or ureter or urethra).mp.	487172
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	6624303
3	1 and 2	211096
4	(TCC or TCCU or UCC or MUC).mp.	15486
5	exp transitional cell carcinoma/ or exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/ or exp bladder cancer/ or exp bladder neoplasms/ or exp ureteral neoplasms/	133312
6	3 or 4 or 5	221226
7	(nivolumab or opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).mp.	43627
8	exp nivolumab/	41903
9	7 or 8	43627
10	6 and 9	3405
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2350701
12	10 and 11	452

Tabelle 4-66: Suchstrategie in MEDLINE für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.05.2024	
Zeitsegment	1946 bis 13.05.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or urotheli* or bladder or ureter or urethra).mp.	305102
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4911399
3	1 and 2	126869
4	(MUC or TCC or TCCU or UCC).mp.	10230
5	exp transitional cell carcinoma/ or exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/ or exp bladder cancer/ or exp bladder neoplasms/ or exp ureteral neoplasms/	72391
6	3 or 4 or 5	134320

7	(nivolumab or opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).mp.	10714
8	exp nivolumab/	5696
9	7 or 8	10714
10	6 and 9	405
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1630858
12	10 and 11	58

Tabelle 4-67: Suchstrategie in Cochrane für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.05.2024	
Zeitsegment	Bis April 2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or uroth* or bladder or ureter or urethra).mp.	23219
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	268759
3	1 and 2	7825
4	(MUC or TCC or TCCU or UCC).mp	972
5	Carcinoma, Transitional Cell/	850
6	Urinary Bladder Neoplasms/	2338
7	Ureteral Neoplasms/	38
8	5 or 6 or 7	2527
9	3 or 4 or 8	8453
10	(nivolumab or opdivo or BMS 936558 or BMS?936558 or MDX 1106 or MDX?1106 or ONO 4538 or ONO?4538).mp	3103
11	Nivolumab/	957
12	10 or 11	3103
13	9 and 12	136

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-68: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y
Datum der Suche	14.05.2024
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR urothelial cancer OR transitional cell cancer OR bladder OR ureter OR urethra OR TCC OR TCCU OR UCC OR MUC) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106)
Treffer	117

Tabelle 4-69: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im ICTRP

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	14.05.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR urothelial cancer OR transitional cell cancer OR bladder OR ureter OR urethra OR TCC OR TCCU OR UCC OR MUC) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106)
Treffer	223 Einträge für 124 Studien

Tabelle 4-70: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-CTR

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.05.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR urothelial cancer OR transitional cell cancer OR bladder OR ureter OR urethra OR TCC OR TCCU OR UCC OR MUC) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106)
Treffer	31

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend; Es wurde in der Volltext-Sichtung keine Studie ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Transitional Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03219775). Stand des Eintrags: 03.11.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03219775	A1
2	Bristol-Myers Squibb (2023): CA209-6H7 - An Observational Study Evaluating Treatment Situations of Adjuvant Nivolumab for Muscle-invasive Urothelial Carcinoma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT05779592). Stand des Eintrags: 22.03.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05779592	A1
3	Bristol-Myers Squibb (2022): CA209-6L6 2022-000294-67 (EudraCT Number) U1111-1273-4725 (Registry Identifier: WHO) - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch From Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants With Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT05496192). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05496192	A1
4	YULISU (2020): KCGMHCTC-2019005 CPRPG8J0011 (Other Grant/Funding Number: Chang Gung Memorial Hospital) - The NEVOLUTION Study: An Open Label, Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab in Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT05160285). Stand des Eintrags: 16.12.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05160285	A1
5	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016): J1682 IRB00103062 (Other Identifier: JHMIRB) - Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Cisplatin-Ineligible or Chemotherapy-refusing Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT02845323). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 14.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845323	
6	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-20943 CA209-63Y (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Phase I/II Study of Ipilimumab Plus Nivolumab (IPI-NIVO) Combined With Sacituzumab Govitecan (SG)as First-line Treatment for Cisplatin-ineligible Metastatic Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04863885). Stand des Eintrags: 13.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04863885	A1
7	Technical University of Munich (2018): AB 65/18 CA209-9WT (Other Grant/Funding Number: BMS) - A Prospective, Single Arm, Multicenter, Phase II-Trial to Assess Safety and Efficacy of Preoperative RADIATION Therapy Before Radical CystEctomy Combined With ImmunoTherapy in Locally Advanced Urothelial Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT03529890). Stand des Eintrags: 20.10.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03529890	A1
8	The Netherlands Cancer Institute (2017): N17NAB CA209-9Y4 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Phase 1B Study to Assess Safety and Efficacy of Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy (NABUCCO) - ClinicalTrials.gov (NCT03387761). Stand des Eintrags: 18.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387761	A1
9	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1166 NCI-2021-04325 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-1166 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, or Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04940299). Stand des Eintrags: 06.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04940299	A2
10	The Netherlands Cancer Institute (2021): M21TUR - A Phase 1b Trial in Stage II-III Urothelial Cancer to Explore Pre-operative Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04871594). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04871594	A1
11	Ikena Oncology (2019): IK175-001 KYN-175 (Other Identifier: Ikena Oncology) - A Phase 1a/b, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of IK-175, an Oral Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Nivolumab, a PD-1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors and Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04200963). Stand des Eintrags: 15.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200963	A2
12	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2022): SOGUG-2021-IEC(VEJ)-4 2021-005364-22 (EudraCT Number) - Phase II Non Randomized Clinical Trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB Maintenance Following First-line Chemotherapy in Unresectable	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. - ClinicalTrials.gov (NCT05219435). Stand des Eintrags: 21.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05219435	
13	Taris Biomedical LLC (2018): TAR-200-104 - A Multicenter Study of TAR-200 in Combination With Nivolumab (OPDIVO) in Subjects With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Who Are Scheduled for Radical Cystectomy and Are Ineligible for or Refusing Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03518320). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03518320	A1
14	The Netherlands Cancer Institute (2021): M21IDB - A Phase 2 Clinical Study to Assess Efficacy of Induction Ipilimumab/Nivolumab to Spare the Bladder in Urothelial Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT05200988). Stand des Eintrags: 18.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05200988	A2
15	Fox Chase Cancer Center (2020): GU-176 20-1047 (Other Identifier: Fox Chase Cancer Center IRB) - A Phase II Trial of Risk Enabled Therapy After Neoadjuvant Immunochemotherapy for Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04506554). Stand des Eintrags: 18.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04506554	A1
16	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2019): IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination With IPI-549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients With Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03980041). Stand des Eintrags: 25.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03980041	A2
17	Nektar Therapeutics (2018): 18-214-10 CA045-012 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb Protocol ID) 2018-003636-79 (EudraCT Number) - A Phase 2, Single-Arm Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214) in Combination With Nivolumab in Cisplatin Ineligible, Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03785925). Stand des Eintrags: 28.03.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03785925	A2
18	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2018): 2016-195 - Phase II Trial of Concurrent Nivolumab in Urothelial Bladder Cancer With Radiation Therapy in Localized/Locally Advanced Disease for Chemotherapy Ineligible Patients [NUTRA] - ClinicalTrials.gov (NCT03421652). Stand des Eintrags: 04.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03421652	A2
19	Matthew Galsky (2018): HCRN GU16-287 - Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine + Carboplatin + Nivolumab Versus Gemcitabine + Oxaliplatin + Nivolumab in Cisplatin-ineligible Patients With Metastatic Urothelial Cancer - ClinicalTrials.gov	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT03451331). Stand des Eintrags: 14.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03451331	
20	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0104 NCI-2021-05785 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0104 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Clinical Trial to Investigate ARID1A Mutation and CXCL13 Expression in the Pre-Treatment Tumor Samples as a Combinatorial Predictive Biomarker for Immune Checkpoint Therapy in Metastatic Urothelial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04953104). Stand des Eintrags: 08.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04953104	A2
21	Bristol-Myers Squibb (2019): CA045-009 2018-002676-40 (EudraCT Number) 18-214-13 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab Plus Bempegaldesleukin (NKTR-214), Versus Nivolumab Alone Versus Standard of Care in Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Who Are Cisplatin Ineligible - ClinicalTrials.gov (NCT04209114). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04209114	A1
22	Daiichi Sankyo (2018): DS8201-A-U105 2018-000371-32 (EudraCT Number) - A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03523572). Stand des Eintrags: 12.08.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03523572	A2
23	BioNTech US Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT02897765). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02897765	A2
24	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2021): 4353 - Efficacy and Safety of the Combination of Cisplatin Plus Nab-paclitaxel and Nivolumab With Radiotherapy After Maximal Tumor Resection in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. - ClinicalTrials.gov (NCT05203913). Stand des Eintrags: 07.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05203913	A1
25	The Netherlands Cancer Institute (2023): M23TRR - A Phase 2 Trial in Stage II-IIIa Urothelial Cancer Randomizing Pre-operative Nivolumab With or Without Relatlimab - ClinicalTrials.gov (NCT06237920). Stand des Eintrags: 29.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06237920	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
26	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-901 2016-003881-14 (EudraCT Number) - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab, or With Standard of Care Chemotherapy, Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03036098). Stand des Eintrags: 10.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03036098	E2
27	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0432 NCI-2017-00647 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Pilot Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03106610). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03106610	A1
28	Matthew Galsky (2018): HCRN GU16-257 - Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing - ClinicalTrials.gov (NCT03558087). Stand des Eintrags: 30.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558087	A1
29	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20575 - A Phase 1 Study of CG0070 Combined With Nivolumab in Cisplatin Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) - ClinicalTrials.gov (NCT04610671). Stand des Eintrags: 09.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04610671	A1
30	University of Utah (2017): HCI100769 - A Phase II Open Label Single Arm Study of Adjuvant Nivolumab Following Chemo-Radiation in Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer (NEXT) - ClinicalTrials.gov (NCT03171025). Stand des Eintrags: 20.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03171025	A1
31	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 150160 P141706 9681 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 9681 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) ZIABC011078 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02496208). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02496208	A2
32	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags:	A4

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	06.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	
33	PrECOG, LLC. (2018): PrE0807 CA209-9DF (Other Identifier: BMS) - Phase Ib Feasibility Trial of Neoadjuvant Nivolumab/Lirilumab in Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03532451). Stand des Eintrags: 08.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03532451	A1
34	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2019): CA2099TT - A Phase 1b-2 Study of Mitomycin-c/ Capecitabine ChemoRadiotherapy Combined With Nivolumab Monotherapy or Ipilimumab and Nivolumab, as Bladder Sparing Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer: the CRIMI Study - ClinicalTrials.gov (NCT03844256). Stand des Eintrags: 12.08.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03844256	A2
35	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9UT 2017-003581-27 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined With Intravesical BCG in Participants With BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03519256). Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03519256	A2
36	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-042 - A Pilot Study to Evaluate the Safety of Neoadjuvant Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab for Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (CA209-9DJ) - ClinicalTrials.gov (NCT03520491). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03520491	A1
37	IRCCS San Raffaele (2021): NURE-Combo 2020-005050-20 (EudraCT Number) - An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Nivolumab and Nab-paclitaxel Before Radical Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04876313). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04876313	A1
38	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2017LS039 - BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Phase II Trial of Neoadjuvant Nivolumab With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Patients Undergoing Radical Cystectomy - ClinicalTrials.gov (NCT03294304). Stand des Eintrags: 16.12.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03294304	A1
39	Hellenic GenitoUrinary Cancer Group (2019): REQ-0000020479 - Nivolumab Plus Chemoradiotherapy in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) Not Undergoing Cystectomy: a Phase II, Randomized Study - ClinicalTrials.gov (NCT03993249). Stand des Eintrags: 23.03.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03993249	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
40	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7G8 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Nivolumab in Combination With Intravesical BCG Versus Standard of Care BCG Alone in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer That Is Persistent or Recurrent After Treatment With BCG - ClinicalTrials.gov (NCT04149574). Stand des Eintrags: 19.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149574	A2
41	Bristol-Myers Squibb (2018): CA017-078 2017-004692-31 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy Alone Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy With Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03661320). Stand des Eintrags: 30.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03661320	A1
42	Mirati Therapeutics Inc. (2018): 516-003 - A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03606174). Stand des Eintrags: 24.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03606174	A2
43	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-274 2014-003626-40 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivoluMab Clinical Trial Evaluation 274) - ClinicalTrials.gov (NCT02632409). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02632409	A1
44	National Cancer Institute (NCI) (2023): NCI-2023-05980 NCI-2023-05980 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A032103 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A032103 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - MODERN: An Integrated Phase 2/3 and Phase 3 Trial of MRD-Based Optimization of ADjuvant Therapy in UROthelial CaNcer - ClinicalTrials.gov (NCT05987241). Stand des Eintrags: 14.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05987241	A1
45	National Cancer Institute (NCI) (2016): NCI-2016-01041 NCI-2016-01041 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1609 (Other Identifier: SWOG) S1609 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02834013). Stand des Eintrags: 29.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02834013	A2
46	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-275 - A Phase II Single Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment With a Platinum	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Agent - ClinicalTrials.gov (NCT02387996). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02387996	
47	Weill Medical College of Cornell University (2016): 1606017369 - A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03115801). Stand des Eintrags: 22.09.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03115801	A2
48	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): A031901 NCI-2020-08395 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial (IMAGINE) - ClinicalTrials.gov (NCT04637594). Stand des Eintrags: 14.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04637594	A2
49	CatalYm GmbH (2023): CTL-002-002 - A Multi-center Phase 2 Study of Neoadjuvant Immunotherapy in Combination With the Anti-GDF-15 Antibody Visugromab (CTL-002) for the Treatment of Muscle Invasive Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT06059547). Stand des Eintrags: 28.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06059547	A1
50	Case Comprehensive Cancer Center (2020): CASE6819 - A Phase II Study of Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04322643). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04322643	A2
51	Sumitomo Pharma America, Inc. (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 18.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	A2
52	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8KX 2018-001585-42 (EudraCT Number) - Phase I/II Pharmacokinetic Multi-Tumor Study of Subcutaneous Formulation of Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03656718). Stand des Eintrags: 08.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03656718	A2
53	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 13.03.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
54	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination With Subcutaneous Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04311710). Stand des Eintrags: 24.02.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04311710	A1
55	IRCCS San Raffaele (2024): IG-2022-27746 - Understanding Tumor and Immune Dynamics and Predicting Response to Various Perioperative Therapies in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT06341478). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06341478	A1
56	Gritstone bio, Inc. (2018): GO-004 - An International Phase 1/2 Study of GRT-C901/GRT-R902, a Neoantigen Cancer Vaccine, in Combination With Immune Checkpoint Blockade for Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03639714). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03639714	A2
57	Emory University (2021): STUDY00002186 NCI-2021-00437 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) WINSHIP5200-20 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) P30CA138292 (U.S. NIH Grant/Contract) - Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Propranolol Hydrochloride In Patients With Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04848519). Stand des Eintrags: 27.07.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04848519	A2
58	BicycleTx Limited (2019): BT5528-100 - Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients With Advanced Malignancies Associated With EphA2 Expression - ClinicalTrials.gov (NCT04180371). Stand des Eintrags: 17.07.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04180371	A2
59	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - ClinicalTrials.gov (NCT03511391). Stand des Eintrags: 23.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03511391	A2
60	Henan Cancer Hospital (2019): 2019111810 - Evaluating Combination Therapy Using Autologous Dendritic Cells Pulsed With Antigen Peptides and Nivolumab for Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT04199559). Stand des Eintrags: 16.12.2019. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04199559	A2
61	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-423 - A Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab for Patients With Advanced Rare Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03333616). Stand des Eintrags: 06.02.2024. [Zugriff:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03333616	
62	National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-01266 NCI-2019-01266 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031702 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031702 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Ipilimumab, Cabozantinib, and Nivolumab in Rare Genitourinary Cancers (ICONIC) - ClinicalTrials.gov (NCT03866382). Stand des Eintrags: 10.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03866382	A2
63	Fudan University (2022): ReBirth-01 - A Prospective Phase II Study of Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer After Chemotherapy Combined With PD-1 Antibody(Rebirth) - ClinicalTrials.gov (NCT05531123). Stand des Eintrags: 10.05.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05531123	A1
64	Brigham and Women's Hospital (2023): 23-269 - Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT06204614). Stand des Eintrags: 12.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06204614	A2
65	Adaptimmune (2019): ADP-0055-001 - A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS) - ClinicalTrials.gov (NCT04044859). Stand des Eintrags: 16.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04044859	A2
66	Karen Kelly (2016): 885316 UCDC#263 (Other Identifier: UC Davis) UCDC#263 (Other Identifier: University of California Davis Comprehensive Cancer Center) P30CA093373 (U.S. NIH Grant/Contract) NCI-2016-00960 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase II Trial of TG4010 Plus Nivolumab in Previously Treated Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT02823990). Stand des Eintrags: 13.10.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02823990	A1
67	Dan Zandberg (2019): HCC 18-190 - A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04114136). Stand des Eintrags: 07.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04114136	A4
68	Massachusetts General Hospital (2016): 16-136 - Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02939300). Stand des Eintrags: 14.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02939300	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
69	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03633110). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633110	A2
70	Fate Therapeutics (2021): FT538-102 - A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT05069935). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05069935	A2
71	Bristol-Myers Squibb (2021): CA052-002 2021-001188-26 (EudraCT Number) U1111-1265-4508 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1/2 Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab or Docetaxel in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04895709). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895709	A2
72	Diwakar Davar (2021): HCC 20-266 - Phase IIA Basket Study of Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC) - ClinicalTrials.gov (NCT05061017). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05061017	A2
73	AstraZeneca (2021): D910PC00001 2020-005452-38 (EudraCT Number) - A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - ClinicalTrials.gov (NCT04960709). Stand des Eintrags: 22.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04960709	A2
74	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-032 2013-002844-10 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01928394). Stand des Eintrags: 13.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01928394	A2
75	Mayo Clinic (2024): MC230716 NCI-2024-00637 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 23-009663 (Other Identifier: Mayo Clinic Institutional Review Board) MC230716 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) - Pilot Single-Arm, Pragmatic Trial of In-Home Versus In-Clinic Subcutaneous Nivolumab Administration Through Cancer CARE (Connected Access and Remote Expertise) Beyond Walls (CCBW)	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Program - ClinicalTrials.gov (NCT06265285). Stand des Eintrags: 15.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06265285	
76	National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-12258 10387 (Other Identifier: University of Pittsburgh Cancer Institute LAO) 10387 (Other Identifier: CTEP) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 06.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484	A2
77	Olivia Newton-John Cancer Research Institute (2016): ONJ2016-001 - A Phase II Clinical Trial Evaluating Ipilimumab and Nivolumab in Combination for the Treatment of Rare Gastrointestinal, Neuro-Endocrine and Gynaecological Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT02923934). Stand des Eintrags: 14.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02923934	A2
78	Bristol-Myers Squibb (2013): CA224-020 2023-508067-70 (Registry Identifier: EU Trial Number) - A Phase I/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01968109). Stand des Eintrags: 29.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01968109	A1
79	University of Michigan Rogel Cancer Center (2017): UMCC 2017.026 HUM00126271 (Other Identifier: University of Michigan) HUM00130035 (Other Identifier: University of Michigan) - A Multi-Center Randomized Phase II Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab as First Line Therapy for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer [CA209-9FC] - ClinicalTrials.gov (NCT03101566). Stand des Eintrags: 28.10.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03101566	A1
80	Bayer (2021): 21136 2020-003359-13 (EudraCT Number) - A Multi-indication, Single-treatment Arm, Open-label Phase 2 Study of Regorafenib and Nivolumab in Combination in Patients With Recurrent or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04704154). Stand des Eintrags: 29.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04704154	A5
81	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2017): ANZUP 1602 - A Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). - ClinicalTrials.gov (NCT03177239). Stand des Eintrags: 16.02.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03177239	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
82	ImmunityBio, Inc. (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03228667). Stand des Eintrags: 29.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228667	A5
83	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 14.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	A2
84	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20170000453 Pro20170000453 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT03229278). Stand des Eintrags: 06.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03229278	A2
85	Sarcoma Oncology Research Center, LLC (2017): SOC-1701 - A Phase 1/2 Study Using Nivolumab and ABI-009 for Advanced Sarcoma, Advanced Carcinoma Treated With PD1 Inhibitors, and Tumors With Genetic Mutations Sensitive to mTOR Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03190174). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03190174	A2
86	Molecular Templates, Inc. (2023): MT-8421-001 - A Phase 1 Open-label, Multicenter, Dose-ranging Study to Investigate Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of MT-8421 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Solid Cancer Types - ClinicalTrials.gov (NCT06034860). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06034860	A2
87	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2018): MCC-19491 - The IRX-2 Regimen Combined With Nivolumab in Recurrent/Metastatic Solid Tumors: A Phase 1b Study to Evaluate the Safety, Determine Recommended Phase 2 Dose (RP2D), and Investigate the Biologic and Clinical Activity - ClinicalTrials.gov (NCT03758781). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758781	A2
88	Tempest Therapeutics (2019): TPST-1120-001 - A Phase 1/1b Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study of TPST-1120 as a Single Agent or in Combination With Systemic Anti-Cancer Therapies in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03829436). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03829436	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
89	National Cancer Institute (NCI) (2021): NCI-2021-11794 NCI-2021-11794 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091903 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091903 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab With or Without Cabozantinib in Patients With Resected Mucosal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT05111574). Stand des Eintrags: 14.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05111574	A1
90	Bristol-Myers Squibb (2018): CA044-001 2018-002108-15 (EudraCT Number) - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03661632). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03661632	A2
91	Exelixis (2021): XL092-002 - A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT05176483). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05176483	A2
92	Neonc Technologies, Inc. (2023): NEO212-01 - An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors. - ClinicalTrials.gov (NCT06047379). Stand des Eintrags: 14.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06047379	A2
93	Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 26.07.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560	A2
94	PACT Pharma, Inc. (2019): PACT-0101 - A Phase 1a/1b, Open-label First-in-human Study of the Safety, Tolerability and Feasibility of Gene-edited Autologous NeoTCR-T Cells (NeoTCR-P1) Administered as a Single Agent or in Combination With Anti-PD-1 to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03970382). Stand des Eintrags: 18.08.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03970382	A2
95	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - ClinicalTrials.gov (NCT03841110). Stand des Eintrags: 01.05.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03841110	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
96	Bristol-Myers Squibb (2021): CA102-003 - A Phase 1 Study of BMS-986416 Alone and in Combination With Nivolumab in Select Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04943900). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04943900	A2
97	Sun Yat-sen University (2018): 2018-FXY-032 - A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of CTLA-4 Antibody Ipilimumab Followed by PD-1 Antibody SHR-1210 in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03527251). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03527251	A2
98	Dragonfly Therapeutics (2019): DF1001-001 - A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - ClinicalTrials.gov (NCT04143711). Stand des Eintrags: 29.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04143711	A2
99	BioAtla, Inc. (2021): BA3071-001 - A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT05180799). Stand des Eintrags: 14.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05180799	A2
100	Nanobiotix (2018): 1100 - A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03589339). Stand des Eintrags: 22.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03589339	A2
101	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-0296 NCI-2021-03489 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0296 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT04902040). Stand des Eintrags: 14.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04902040	A2
102	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1876-201 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 28.12.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A2
103	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 27.09.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	
104	University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 05.06.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064	A4
105	Fox Chase Cancer Center (2015): GU-084 - Combination Immunotherapy With Interferon-gamma and Nivolumab for Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Study - ClinicalTrials.gov (NCT02614456). Stand des Eintrags: 29.11.2019. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614456	A2
106	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 14.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947	A2
107	Bolt Biotherapeutics, Inc. (2020): BBI-20201001 - Phase 1/2 Study of BDC-1001 as a Single Agent and in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced HER2-Expressing Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04278144). Stand des Eintrags: 29.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04278144	A2
108	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EAY131 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EAY131 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - ClinicalTrials.gov (NCT02465060). Stand des Eintrags: 08.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02465060	A2
109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2022): 22-017 - Phase 2 Study of Axitinib + PD-1 Blockade in Mucosal Melanoma With Pilot Addition of Stereotactic Body Radiotherapy or Ipilimumab in Select Progressors - ClinicalTrials.gov (NCT05384496). Stand des Eintrags: 23.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05384496	A2
110	MultiVir, Inc. (2018): Ad-p53-002 - A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03544723). Stand	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03544723	
111	ImmunityBio, Inc. (2017): QUILT-3.047 - NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03169764). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03169764	A1
112	ImmunityBio, Inc. (2017): QUILT-3.050 - NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC - ClinicalTrials.gov (NCT03169777). Stand des Eintrags: 18.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03169777	A1
113	ImmunityBio, Inc. (2017): QUILT-3.044 - NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03169738). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03169738	A1
114	Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-135 - Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 21.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985	A4
115	ImmunityBio, Inc. (2017): QUILT-3.046 - NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03167177). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03167177	A1
116	Jules Bordet Institute (2022): IJB-IRAES-2020 - Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT05429866). Stand des Eintrags: 08.03.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05429866	A4
117	Centre Henri Becquerel (2022): CHB19.02 - Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) in Patients Head and Neck or Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT05655663). Stand des Eintrags: 19.12.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05655663	A4
EU-CTR		
118	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-275 - A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent - EU-CTR (2014-003625-17). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17	
119	AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-004857-33). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33	A5
120	Nektar Therapeutics (2020): 18-214-10/CA045-012 - A Phase 2, single-arm study of bempegaldesleukin (NKTR-214) in combination with nivolumab in cisplatin ineligible, locally advanced or metastatic urothelial cancer patients - EU-CTR (2018-003636-79). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003636-79	A2
121	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - EU-CTR (2014-003626-40). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40	A1
122	Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) (2022): SOGUG-2021-IEC(VEJ)-4 - Phase II non randomized clinical trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB maintenance following first-line chemotherapy in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer. - EU-CTR (2021-005364-22). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005364-22	A2
123	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2022): CA209-6L6 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants with Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder - EU-CTR (2022-000294-67). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000294-67	A1
124	BioClin Therapeutics, Inc. (2017): FIERCE-21(B-701-U21) - A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, or are Refractory to Standard Therapy - EU-CTR (2017-001319-36). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A2
125	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 16.05.2024]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40	
126	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - EU-CTR (2016-003881-14). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14	E2
127	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2019): IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients with Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - EU-CTR (2019-000854-69). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000854-69	A3
128	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-8KX - Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy - EU-CTR (2018-001585-42). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42	A2
129	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-9UT - A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer - EU-CTR (2017-003581-27). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27	A2
130	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN1876-201 - 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. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A2
131	Eisai Ltd. (2017): E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors - EU-CTR (2017-000300-26). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A2
132	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE (2021): CA209-6E8,CNN-BC - Efficacy and safety of the combination of Cisplatin plus Nab-paclitaxel and Nivolumab with radiotherapy after maximal tumor resection in non-metastatic muscle invasive Bladder Cancer. (CA209-6E8, CNN-BC trial) -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	EU-CTR (2021-001443-27). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001443-27	
133	Exelixis, Inc. (2022): XB002-101 - A dose-escalation and expansion study of the safety and pharmacokinetics of XB002 as single-agent and combination therapy in subjects with inoperable locally advanced or metastatic solid tumors - EU-CTR (2021-006543-10). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006543-10	A2
134	Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - EU-CTR (2017-002323-25). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25	A2
135	NKI-AVL (2021): M21IDB - A Phase 2 clinical study to assess efficacy of Induction ipilimumab/nivolumab to spare the Bladder in urothelial bladder cancer (Indi-Blade) - EU-CTR (2021-004420-15). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004420-15	A2
136	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION (2021): CA043-001 - A Phase 1/2 First-in-human Study of BMS-986288 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Malignant Tumors - EU-CTR (2021-004284-27). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004284-27	A2
137	Dragonfly Therapeutics, Inc. (2021): DF6002-001 - A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monotherapy and in Combination with Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - EU-CTR (2021-000038-33). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33	A2
138	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-002108-15). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	A2
139	BicycleTx Ltd. (2020): BT8009-100 - BT8009-100: Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients with Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies - EU-CTR (2020-002719-23). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002719-23	A2
140	Technische Universität München, Fakultät für Medizin vertreten durch den Dekan (2018): AB65/18 - A prospective, single arm,	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RAdiation therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoTherapy in locally advanced urothelial carcinoma of the bladder - EU-CTR (2018-001823-38). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001823-38	
141	AMC (2018): CA2099TT - A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilumimab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder Cancer: the CRIMI study. - EU-CTR (2017-004751-23). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004751-23	A1
142	Catalym GmbH (2022): CTL-002-002 - A multi-center Phase 2 study of neoadjuvant immunotherapy in combination with the anti-GDF-15 antibody visugromab (CTL-002) for the treatment of muscle invasive bladder cancer - EU-CTR (2022-002816-22). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002816-22	A2
143	Nykode Therapeutics AS (2017): VBN-01 - An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade - EU-CTR (2017-002474-39). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2
144	OSPEDALE SAN RAFFAELE (2021): NURE-Combo - An open label, single-arm, phase 2 study od neoadjuvant nivolumab and nab-paclitaxel before cystectomy for patients with muscle-invasive bladder cancer - EU-CTR (2020-005050-20). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005050-20	A1
145	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A2
146	Bicycle Tx Limited (2020): BT5528-100 - Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients with Advanced Malignancies Associated with EphA2 Expression - EU-CTR (2019-003653-29). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003653-29	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
147	Dragonfly Therapeutics, Inc. (2020): DF1001-001 - A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - EU-CTR (2019-004706-10). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10	A2
148	AstraZeneca AB (2022): D926UC00001 - A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03) - EU-CTR (2022-000776-19). [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19	A2
WHO-ICTRP		
149	Fujian Provincial Hospital (4-09): - Analysis of the efficacy and safety of adjuvant immunotherapy in preventing recurrence after radical surgery for high-risk urothelial cancer with or without neoadjuvant therapy - WHO ICTRP (ChiCTR2400082842). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082842	A1
150	Mayo Clinic (2024): 23-009663 NCI-2024-00637 MC230716 - Pilot Single-Arm, Pragmatic Trial of In-Home Versus In-Clinic Subcutaneous Nivolumab Administration Through Cancer CARE (Connected Access and Remote Expertise) Beyond Walls (CCBW) Program - WHO ICTRP (NCT06265285). Stand des Eintrags: 02.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06265285	A2
151	Brigham and Women's Hospital (2023): 23-269 - Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors - WHO ICTRP (NCT06204614). Stand des Eintrags: 01.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06204614	A2
152	The Netherlands Cancer Institute (2023): M23TRR - A Phase 2 Trial in Stage II-IIIa Urothelial Cancer Randomizing Pre-operative Nivolumab With or Without Relatlimab - WHO ICTRP (NCT06237920). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06237920	A1
153	Molecular Templates, Inc. (2023): MT-8421-001 - A Phase 1 Open-label, Multicenter, Dose-ranging Study to Investigate Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of MT-8421 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Solid Cancer Types - WHO ICTRP (NCT06034860). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06034860	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
154	CatalYm GmbH (2023): CTL-002-002 - A Multi-center Phase 2 Study of Neoadjuvant Immunotherapy in Combination With the Anti-GDF-15 Antibody Visugromab (CTL-002) for the Treatment of Muscle Invasive Bladder - WHO ICTRP (NCT06059547). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06059547	A2
155	Neonc Technologies, Inc. (2023): NEO212-01 - An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors. - WHO ICTRP (NCT06047379). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379	A2
156	National Cancer Institute (NCI) (2023): U10CA180821 A032103 NCI-2023-05980 - MODERN: An Integrated Phase 2/3 and Phase 3 Trial of MRD-Based Optimization of ADjuvant ThErapy in URothelial CaNcer - WHO ICTRP (NCT05987241). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05987241	A1
157	NAKANO TOMOYOSHI (2023): NCT05779592 - AN OBSERVATIONAL STUDY EVALUATING TREATMENT SITUATION OF ADJUVANT NIVOLUMAB FOR MUSCLE-INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA IN JAPAN - ANNIVERSARY - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1031230091). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031230091	A1
158	Bristol-Myers Squibb (2023): CA209-6H7 - An Observational Study Evaluating Treatment Situations of Adjuvant Nivolumab for Muscle-invasive Urothelial Carcinoma in Japan - WHO ICTRP (NCT05779592). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05779592	A1
159	Bristol-Myers Squibb (2022): 2022-000294-67 CA209-6L6 U1111-1273-4725 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch From Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants With Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder - WHO ICTRP (NCT05496192). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05496192	A1
160	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2022): CA209-6L6 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants with Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder - WHO ICTRP (2022-000294-67). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000294-67-DE	A1
161	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2022): 2014-003626-40 NCT02632409 U1111-1160-7285 - A Phase 3	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CA209-274 - WHO ICTRP (CTIS2022-500630-29-00). Stand des Eintrags: 03.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-500630-29-00	
162	Ono Masayuki (2022): NCT04960709 - A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer - VOLGA - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210667). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210667	A2
163	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2022): 2021-005364-22 SOGUG-2021-IEC(VEJ)-4 - Phase II Non Randomized Clinical Trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB Maintenance Following First-line Chemotherapy in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. - WHO ICTRP (NCT05219435). Stand des Eintrags: 04.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05219435	A1
164	Exelixis (2021): XL092-002 - A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT05176483). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176483	A2
165	BioAtla, Inc. (2021): BA3071-001 - A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT05180799). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180799	A2
166	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2021): CA043-001 - A Phase 1/2 First-in-human Study of BMS-986288 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Malignant Tumors - WHO ICTRP (2021-004284-27). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004284-27-ES	A2
167	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION (2021): CA043-001 - A Phase 1/2 First-in-human Study of BMS-986288 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Malignant Tumors - - - WHO ICTRP (2021-004284-27). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004284-27-IT	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
168	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2021): 4353 - Efficacy and Safety of the Combination of Cisplatin Plus Nab-paclitaxel and Nivolumab With Radiotherapy After Maximal Tumor Resection in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. - WHO ICTRP (NCT05203913). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203913	A1
169	Kato Taigo (2021): Nil known - An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor - IMAGENE-01 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2051210120). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	A2
170	National Cancer Institute (NCI) (2021): A091903 U10CA180821 NCI-2021-11794 - A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab With or Without Cabozantinib in Patients With Resected Mucosal Melanoma - WHO ICTRP (NCT05111574). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111574	A1
171	The Netherlands Cancer Institute (2021): M21IDB - A Phase 2 Clinical Study to Assess Efficacy of Induction Ipilimumab/Nivolumab to Spare the Bladder in Urothelial Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT05200988). Stand des Eintrags: 02.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200988	A2
172	NKI-AVL (2021): Indi-Blade M21IDB - A Phase 2 clinical study to assess efficacy of Induction ipilimumab/nivolumab to spare the Bladder in urothelial bladder cancer (Indi-Blade) - Indi-Blade - WHO ICTRP (2021-004420-15). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004420-15-NL	A2
173	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE (2021): CA209-6E8,CNN-BC - Efficacy and safety of the combination of Cisplatin plus Nab-paclitaxel and Nivolumab with radiotherapy after maximal tumor resection in non-metastatic muscle invasive Bladder Cancer. (CA209-6E8, CNN-BC trial) - CNN-BC - WHO ICTRP (2021-001443-27). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001443-27-IT	A2
174	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-05785 2021-0104 - A Phase II Clinical Trial to Investigate ARID1A Mutation and CXCL13 Expression in the Pre-Treatment Tumor Samples as a Combinatorial Predictive Biomarker for Immune Checkpoint Therapy in Metastatic Urothelial Cancer - WHO ICTRP (NCT04953104). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04953104	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
175	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-04325 2020-1166 - A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, or Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04940299). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04940299	A2
176	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION (2021): 2019-004380-40-GB CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - CheckMate 76U: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 76U - WHO ICTRP (2019-004380-40). Stand des Eintrags: 03.08.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004380-40-IT	A2
177	UNICANCER (2021): UC-IMM-2101 - Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO - MOIO - WHO ICTRP (2021-000615-23). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000615-23-FR	A3
178	Hirashima Yoshinori (2021): NCT04149574 - CA209-7G8/ONO-4538-110:A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Nivolumab in Combination With Intravesical BCG Versus Standard of Care BCG Alone in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer That Is Persistent or Recurrent After Treatment With BCG - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210118). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210118	A2
179	Bristol-Myers Squibb (2021): 2021-001188-26 CA052-002 U1111-1265-4508 - A Phase 1/2 Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab or Docetaxel in Participants With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04895709). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895709	A2
180	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-03489 2020-0296 - An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies - WHO ICTRP (NCT04902040). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	A2
181	The Netherlands Cancer Institute (2021): M21TUR - A Phase 1b Trial in Stage II-III Urothelial Cancer to Explore Pre-operative Immunotherapy - WHO ICTRP (NCT04871594). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04871594	
182	IRCCS San Raffaele (2021): 2020-005050-20 NURE-Combo - An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Nivolumab and Nab-paclitaxel Before Radical Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT04876313). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04876313	A1
183	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): CA209-63Y MCC-20943 - Phase I/II Study of Ipilimumab Plus Nivolumab (IPI-NIVO) Combined With Sacituzumab Govitecan (SG) as First-line Treatment for Cisplatin-ineligible Metastatic Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04863885). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04863885	A1
184	Emory University (2021): P30CA138292 NCI-2021-00437 STUDY00002186 WINSHIP5200-20 - Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Propranolol Hydrochloride In Patients With Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04848519). Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04848519	A2
185	INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (2021): 2019-000854-69-CZ IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients with Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - Mario-275 - WHO ICTRP (2019-000854-69). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000854-69-IT	A3
186	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): NCI-2020-08395 U10CA180821 A031901 - Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial (IMAGINE) - WHO ICTRP (NCT04637594). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637594	A2
187	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20575 - A Phase 1 Study of CG0070 Combined With Nivolumab in Cisplatin Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) - WHO ICTRP (NCT04610671). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610671	A1
188	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): NCT04311710 CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - CheckMate 76U: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 76U - WHO ICTRP (2019-004380-40). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004380-40-GB	
189	National Cancer Institute (NCI) (2020): 2020-12258 10387 NCI-2020-05956 - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - WHO ICTRP (NCT04514484). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484	A2
190	Fox Chase Cancer Center (2020): GU-176 20-1047 - A Phase II Trial of Risk Enabled Therapy After Neoadjuvant Immunochemotherapy for Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT04506554). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04506554	A1
191	Case Comprehensive Cancer Center (2020): CASE6819 - A Phase II Study of Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04322643). Stand des Eintrags: 01.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322643	A2
192	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): 2019-002567-96-FR CA209-7G8 - A phase 3, randomized, double-blind trial of nivolumab in combination with intravesical BCG versus standard of care BCG alone in participants with high-risk non-muscle invasive bladder cancer that is persistent or recurrent after treatment with BCG - WHO ICTRP (2019-002567-96). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002567-96-SE	A2
193	Ikena Oncology (2019): KYN-175 IK175-001 - A Phase 1a/b, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of IK-175, an Oral Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Nivolumab, a PD-1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors and Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04200963). Stand des Eintrags: 02.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200963	A2
194	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-7G8 - A phase 3, randomized, double-blind trial of nivolumab in combination with intravesical BCG versus standard of care BCG alone in participants with high-risk non-muscle invasive bladder cancer that is persistent or recurrent after treatment with BCG - WHO ICTRP (2019-002567-96). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002567-96-FR	A2
195	BicycleTx Limited (2019): BT5528-100 - Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients With Advanced Malignancies Associated With EphA2 Expression - WHO ICTRP (NCT04180371). Stand des	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 02.07.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180371	
196	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7G8 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Nivolumab in Combination With Intravesical BCG Versus Standard of Care BCG Alone in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer That Is Persistent or Recurrent After Treatment With BCG - WHO ICTRP (NCT04149574). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149574	A2
197	Dan Zandberg (2019): HCC 18-190 - A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT04114136). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	A4
198	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2019): IPI-549-02 2019-000854-69-CZ - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients with Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - Mario-275 - WHO ICTRP (2019-000854-69). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000854-69-ES	A3
199	Adaptimmune (2019): ADP-0055-001 - A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS) - WHO ICTRP (NCT04044859). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859	A2
200	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2019): IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients with Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - Mario-275 - WHO ICTRP (2019-000854-69). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000854-69-CZ	A3
201	Hellenic GenitoUrinary Cancer Group (2019): REQ-0000020479 - Nivolumab Plus Chemoradiotherapy in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) Not Undergoing Cystectomy: a Phase II, Randomized Study - WHO ICTRP (NCT03993249). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03993249	A1
202	ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (2019): 2017-004692-31 NCT03661320 JapicCTI-194734 - A Phase 3, Randomized, Study	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	of Neoadjuvant Chemotherapy Alone Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy With Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080224662). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224662	
203	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2019): IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination With IPI-549 Compared to Nivolumab Monotherapy in the Treatment of Patients With Immune Therapy-Naïve, Advanced Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03980041). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980041	A2
204	Samsung Medical Center (4-17): NCT03061630 - A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy with Nivolumab/Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder - WHO ICTRP (KCT0003804). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003804	A1
205	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03872947). Stand des Eintrags: 05.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	A2
206	Cliniques Universitaires Saint-Luc (2019): LUC19-002 - An open label phase II study combining Nivolumab and Celecoxib in patients with advanced « cold » solid tumors - NICE-COMBO - WHO ICTRP (2019-000572-41). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000572-41-BE	A2
207	National Cancer Institute (NCI) (2019): U10CA180821 A031702 NCI-2019-01266 - A Phase II Study of Ipilimumab, Cabozantinib, and Nivolumab in Rare Genitourinary Cancers (ICONIC) - WHO ICTRP (NCT03866382). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382	A2
208	Hellenic Genitourinary Cancer Group (HGUCG) (2019): REQ-0000020479 - Nivolumab plus chemoradiotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) not undergoing cystectomy: a phase II, randomized study - WHO ICTRP (2018-003447-34). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003447-34-GR	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
209	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): Nektar Therapeutics NCT04209114 CA045-009 - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab Plus Bempegaldesleukin (NKTR-214), Versus Nivolumab Alone Versus Standard of Care in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Who Are Cisplatin Ineligible - WHO ICTRP (2018-002676-40). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002676-40-DE	A2
210	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2019): - A Phase 1b-2 Study of Mitomycin-c/ Capecitabine ChemoRadiotherapy Combined With Nivolumab Monotherapy or Ipilumimab and Nivolumab, as Bladder Sparing Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer: the CRIMI Study - WHO ICTRP (NCT03844256). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844256	A2
211	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - WHO ICTRP (NCT03841110). Stand des Eintrags: 08.05.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	A2
212	Amsterdam UMC, AMC (2-07): NL7506 NL64149.018.18 - A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilumimab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder Cancer: the CRIMI study - WHO ICTRP (NL-OMON28813). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON28813	A2
213	Tempest Therapeutics (2019): TPST-1120-001 - A Phase 1/1b Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study of TPST-1120 as a Single Agent or in Combination With Systemic Anti-Cancer Therapies in Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03829436). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829436	A2
214	Nektar Therapeutics (2018): 18-214-10 2018-003636-79 CA045-012 - A Phase 2, Single-Arm Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214) in Combination With Nivolumab in Cisplatin Ineligible, Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Patients - WHO ICTRP (NCT03785925). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03785925	A2
215	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2018): MCC-19491 - The IRX-2 Regimen Combined With Nivolumab in Recurrent/Metastatic Solid Tumors: A Phase 1b Study to Evaluate the Safety, Determine Recommended Phase 2 Dose (RP2D), and Investigate the Biologic and Clinical Activity - WHO ICTRP (NCT03758781). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758781	
216	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - WHO ICTRP (NCT03693014). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	A2
217	Sapporo City General Hospital (2018): - Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital - Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in our institute - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000034302). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	A5
218	Bristol-Myers Squibb (2018): 2018-001585-42 CA209-8KX - Phase I/II Pharmacokinetic Multi-Tumor Study of Subcutaneous Formulation of Nivolumab Monotherapy - WHO ICTRP (NCT03656718). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656718	A2
219	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA017-078 NCT03661320 - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy alone versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy with Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer - WHO ICTRP (2017-004692-31). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004692-31-DE	A1
220	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03633110). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	A2
221	Gritstone bio, Inc. (2018): GO-004 - An International Phase 1/2 Study of GRT-C901/GRT-R902, a Neoantigen Cancer Vaccine, in Combination With Immune Checkpoint Blockade for Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03639714). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639714	A2
222	Mirati Therapeutics Inc. (2018): 516-003 - A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03606174). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606174	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
223	Technische Universität München, Fakultät für Medizin vertreten durch den Dekan (2018): AB65/18 NCT03529890 - A prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RAdiation therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoTherapy in locally advanced urothelial carcinoma of the bladder - RACE IT - WHO ICTRP (2018-001823-38). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001823-38-DE	A5
224	Matthew Galsky (2018): HCRN GU16-257 - Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing - WHO ICTRP (NCT03558087). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558087	A1
225	AMC (2018): CA2099TT - A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder Cancer: the CRIMI study. - WHO ICTRP (2017-004751-23). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004751-23-NL	A2
226	PrECOG, LLC. (2018): CA209-9DF PrE0807 - Phase Ib Feasibility Trial of Neoadjuvant Nivolumab/Lirilumab in Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT03532451). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532451	A1
227	Daiichi Sankyo, Inc. (2018): 2018-000371-32 DS8201-A-U105 - A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer - WHO ICTRP (NCT03523572). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572	A2
228	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-042 - A Pilot Study to Evaluate the Safety of Neoadjuvant Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab for Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (CA209-9DJ) - WHO ICTRP (NCT03520491). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520491	A1
229	Bristol-Myers Squibb (2018): 2017-003581-27 CA209-9UT - A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined With Intravesical BCG in Participants With BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT03519256).	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519256	
230	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - WHO ICTRP (NCT03511391). Stand des Eintrags: 05.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	A2
231	Taris Biomedical LLC (2018): TAR-200-104 - A Multicenter Study of TAR-200 in Combination With Nivolumab (OPDIVO) in Subjects With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Who Are Scheduled for Radical Cystectomy and Are Ineligible for or Refusing Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT03518320). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518320	A1
232	Nanobiotix (2018): 1100 - A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy - WHO ICTRP (NCT03589339). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339	A2
233	Technical University of Munich (2018): CA209-9WT AB 65/18 - A Prospective, Single Arm, Multicenter, Phase II-Trial to Assess Safety and Efficacy of Preoperative RAdiation Therapy Before Radical CystEctomy Combined With ImmunoTherapy in Locally Advanced Urothelial Carcinoma of the Bladder - WHO ICTRP (NCT03529890). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529890	A1
234	Matthew Galsky (2018): HCRN GU16-287 - Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine + Carboplatin + Nivolumab Versus Gemcitabine + Oxaliplatin + Nivolumab in Cisplatin-ineligible Patients With Metastatic Urothelial Cancer - WHO ICTRP (NCT03451331). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451331	A2
235	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2018): 2016-195 - Phase II Trial of Concurrent Nivolumab in Urothelial Bladder Cancer With Radiation Therapy in Localized/Locally Advanced Disease for Chemotherapy Ineligible Patients [NUTRA] - WHO ICTRP (NCT03421652). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421652	A2
236	The Netherlands Cancer Institute (2017): CA209-9Y4 N17NAB - Phase 1B Study to Assess Safety and Efficacy of Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy (NABUCCO) - WHO ICTRP (NCT03387761). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387761	A1
237	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2017): NCT03036098 JapicCTI-173752 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of	E2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer(ONO-4538-56/CA209901) - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080223696). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223696	
238	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-423 - A Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab for Patients With Advanced Rare Genitourinary Tumors - WHO ICTRP (NCT03333616). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333616	A2
239	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (0-10): EUCTR2017-003831-12-NL NCT03387761 NL62511.031.17 - Phase 1B Study to assess safety and efficacy of Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy (NABUCCO) - NABUCCO - WHO ICTRP (NL-OMON55844). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55844	A2
240	Sumitomo Pharma Oncology, Inc. (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03311334). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	A2
241	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2017LS039 - BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Phase II Trial of Neoadjuvant Nivolumab With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Patients Undergoing Radical Cystectomy - WHO ICTRP (NCT03294304). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03294304	A1
242	AIO-Studien-gGmbH (2017): 2016-004857-33-DE 0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - TITAN TCC - WHO ICTRP (2016-004857-33). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004857-33-AT	A5
243	ImmunityBio, Inc. (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - WHO ICTRP (NCT03228667). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	A5
244	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 P30CA072720 Pro20170000453 - A Phase I Study to	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - WHO ICTRP (NCT03229278). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	
245	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): NCT03126110 INCAGN1876-201 2016-004989-25-ES - 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. - WHO ICTRP (2016-004989-25). Stand des Eintrags: 01.02.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004989-25-BE	A2
246	NA (2017): 2016-003881-14 NCT03036098 - A PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER - WHO ICTRP (PER-008-17). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-008-17	A2
247	AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Transitional Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03219775). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219775	A1
248	Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - ACT basket - WHO ICTRP (2017-002323-25). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002323-25-DK	A2
249	University of Utah (2017): HCI100769 - A Phase II Open Label Single Arm Study of Adjuvant Nivolumab Following Chemo-Radiation in Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer (NEXT) - WHO ICTRP (NCT03171025). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03171025	A1
250	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): 2016-001359-36-IT CA223-001 - A Phase 1/2 Study of the Combination of Lirilumab (Anti-KIR) Plus Nivolumab (Anti-PD-1) or Lirilumab Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Refractory Solid Tumors - WHO ICTRP (2016-001359-36). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-ES	A2
251	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1876-201 - 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 - WHO	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ICTRP (NCT03126110). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110	
252	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0432 NCI-2017-00647 - A Pilot Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy - WHO ICTRP (NCT03106610). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106610	A1
253	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): NCT03036098 CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - CheckMate 901: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 901 - WHO ICTRP (2016-003881-14). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003881-14-DE	E2
254	AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - TITAN TCC - WHO ICTRP (2016-004857-33). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004857-33-DE	A5
255	Sarcoma Oncology Research Center, LLC (2017): SOC-1701 - A Phase 1/2 Study Using Nivolumab and ABI-009 for Advanced Sarcoma, Advanced Carcinoma Treated With PD1 Inhibitors, and Tumors With Genetic Mutations Sensitive to mTOR Inhibitors - WHO ICTRP (NCT03190174). Stand des Eintrags: 01.12.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190174	A2
256	Bristol-Myers Squibb (2017): 2016-003881-14 CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab, or With Standard of Care Chemotherapy, Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - WHO ICTRP (NCT03036098). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036098	E2
257	Kanazawa University (2016): - Predictive and prognostic biomarkers of nivolumab and pembrolizumab treatment in Renal cell and urothelial carcinoma - BINIR study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000025086). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025086	A2
258	Weill Medical College of Cornell University (2016): 1606017369 - A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies - WHO ICTRP (NCT03115801). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801	
259	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT02983045). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045	A2
260	BioNTech US Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - WHO ICTRP (NCT02897765). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765	A2
261	National Cancer Institute (NCI) (2016): U10CA180888 S1609 NCI-2016-01041 - DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors - WHO ICTRP (NCT02834013). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013	A2
262	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016): J1682 IRB00103062 - Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Cisplatin-Ineligible or Chemotherapy-refusing Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder - WHO ICTRP (NCT02845323). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845323	A1
263	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, (2016): - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH HIGH RISK INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA. - WHO ICTRP (PER-006-16). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-006-16	A1
264	Bristol-Myers Squibb (2016): CA012-004 2015-004816-39 - A Phase 1/2a Study of BMS-986178 Administered Alone or in Combination With Nivolumab and/or Ipilimumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02737475). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737475	A2
265	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-274 NCT02632409 2014-003626-40-NL - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CheckMate 274 - WHO ICTRP (2014-003626-40). Stand des Eintrags: 08.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003626-40-AT	
266	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-274 2014-003626-40 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivoluMab Clinical Trial Evaluation 274) - WHO ICTRP (NCT02632409). Stand des Eintrags: 01.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632409	A1
267	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - WHO ICTRP (NCT02553642). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642	A4
268	National Cancer Institute (NCI) (2015): 9681 NCI-2014-02379 UM1CA186712 ZIABC011078 UM1CA186717 P141706 150160 UM1CA186716 - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - WHO ICTRP (NCT02496208). Stand des Eintrags: 08.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208	A2
269	National Cancer Institute (NCI) (2015): U10CA180820 EAY131 U24CA196172 NCI-2015-00054 - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - WHO ICTRP (NCT02465060). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A2
270	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-275 NCT02387996 - A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent - WHO ICTRP (2014-003625-17). Stand des Eintrags: 01.02.2022. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003625-17-DE	A5
271	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-032 2013-002844-10-GB NCT01928394 - A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific), version 1.0, dated 16-jul-2013 + Protocol Amendment Number 02, country-specific, version 1.0, dated 18-sep-2013 + Protocol Amendment 04- German-Specific; dated 13-nov-2013, version 1.0 + Protocol Amendment 07 (site-specific), version 1.0, dated 04-jun-2014 + Protocol Amendment 14, site-specific, dated 26-Oct-2016 - CheckMate 032:CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 032 - WHO ICTRP (2013-	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	002844-10). Stand des Eintrags: 08.04.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002844-10-DE	
272	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-032 2013-002844-10 - A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01928394). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 16.05.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928394	A2

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 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-901

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CA209-901 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in verschiedenen Kombinationen bei der Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom. In den Studienarmen C und D wird Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin) gegenüber der Behandlung mit alleiniger Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin) untersucht. Des Weiteren wird in der Studie in den Armen A und B die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie untersucht, wobei in diesen beiden Armen auch Patient:innen eingeschlossen wurden, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind lediglich die Arme C und D relevant. Wenn nicht anderweitig angegeben beziehen sich die Information in dieser Tabelle daher ausschließlich auf die Arme C und D, in die erwachsene Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, eingeschlossen und mit Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie bzw. cisplatinbasierter Chemotherapie allein behandelt wurden.</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <p>Co-primäre Ziele der Studie sind die Vergleiche des OS und des PFS (bestimmt durch das BICR anhand der RECIST-1.1-Kriterien) unter Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie gegenüber alleiniger cisplatinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie gegenüber alleiniger cisplatinbasierter Chemotherapie anhand der Skala zum globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30. • Untersuchung, ob eine PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ PD-L1-Expression ermittelt mittels Immunhistochemie) ein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit (bezüglich OS und PFS) von Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie ist. <p>Hypothese:</p> <p>Die Studie verfolgt das Ziel, zu zeigen, dass Nivolumab in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie die Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, verbessert.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Es handelt sich bei der CA209-901 um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Behandlungsarme:</p> <p><u>Arm A:</u> Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</p> <p><u>Arm B:</u> platinbasierte Chemotherapie (entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit Gemcitabin)</p> <p><u>Arm C:</u> Nivolumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin)</p> <p><u>Arm D:</u> cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin)</p> <p>Zuteilung auf die Behandlungsarme:</p> <p>Zu Beginn der Studie wurden alle Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 auf die Arme A und B randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach PD-L1-Tumorzellstatus < 1 % (entsprechend IRT), der Eignung für eine cisplatinbasierte Chemotherapie und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (entsprechend IRT). Mit dem Start der Studie in den Armen C und D wurden Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren, im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Arme A, B, C und D randomisiert (Stratifizierung wie zuvor beschrieben). Nach Abschluss der Rekrutierung in den Armen A und B wurden alle weiteren Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren, im Verhältnis 1:1 auf die Arme C und D randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des ersten Protokolls für die Studie CA209-901 war der 14.11.2016. Bis zum Zeitpunkt des DBL am 23.06.2023 gab es fünf globale Protokollrevisionen bzw. Protokollamendments. Die für die Arme C und D relevanten Änderungen des Studienprotokolls, die im Studienverlauf vorgenommen worden sind, werden im Folgenden mit den entsprechenden Amendment-Versionen aufgeführt:</p> <p><u>Amendment 02 und überarbeitete Protokoll-Version 01 (19.12.2016)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung Untersuchungen, die an Tag 8 vor der Gabe von Gemcitabin vorgenommen werden sollen • Ergänzung von Details zur optionalen Anforderung von archivierten Gewebeproben einer vorherigen radikalen Zystektomie • Überarbeitung der Kriterien der Nierenfunktion bei Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind • Ergänzung von Appendix 9 mit länderspezifischen Anforderungen für Deutschland • Weitere Klarstellungen aus Konsistenzgründen im gesamten Protokoll <p><u>Amendment 03 und überarbeitete Protokoll-Version 02 (21.04.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Arme C und D zur Studie • Aktualisierung der Anforderungen an die Tumorgewebe-Probe der eingeschlossenen Patient:innen • Aktualisierung der Behandlungsdauer mit einer Begrenzung auf 24 Monate • Ergänzung eines Abschnitts zur Tumorbeurteilung durch das BICR • Aktualisierung der RECIST-Kriterien im Appendix

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Überarbeitete Protokoll-Version 03 (09.04.2019)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Überarbeitung des Zeitpunktes für die Interimsanalyse für die Arme C und D <p><u>Überarbeitete Protokoll-Version 04 (20.03.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS wurde zum co-primären Endpunkt neben PFS aufgewertet. Eine Interimsanalyse für OS wurde hinzugefügt und die Interimsanalyse für PFS gestrichen. Die Fallzahl in den Armen C und D wurde von 300 auf 600 Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, erhöht, um eine ausreichende statistische Power zu gewährleisten. <p><u>Amendment 05 (27.04.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung der statistischen Analyse zum PFS. Ergänzung einer Tabelle zur statistischen Power der PFS-Analyse, die die zu erwartete Anzahl an PFS-Ereignissen zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse berücksichtigt. Korrektur von Fehlern bezüglich der vertauschten Zahlen von Heilungsraten für Arm C und Arm D jeweils von 0,20 auf 0,234 (Arm C) und 0,234 auf 0,20 (Arm D) Ergänzung der Beschreibung der finalen Analysen zum OS und PFS für die Arme C und D. <p><i>Begründung der Anpassungen in Amendment 05:</i></p> <p>Die oben beschriebenen Anpassungen wurden vorgenommen, da die tatsächlich eingetretene Anzahl an PFS-Ereignissen niedriger als ursprünglich angenommen war und entsprechend eine Verzögerung beim Erreichen der PFS-Ereignisse von etwa 3 Jahren angenommen wurde. Die Verzögerung war hauptsächlich auf den hohen Anteil an zensierten Patient:innen für das PFS zurückzuführen. Zensierungsgründe waren im Wesentlichen eine nachfolgende Krebstherapie vor dem Auftreten einer Progression. Dieser hohe Anteil an Zensierungen stand im Zusammenhang mit dem gleichzeitig zur Studie stattfindenden Wandel in der Therapielandschaft für die vorliegende Patientenpopulation, in dessen Zuge eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie verfügbar wurde. Es war daher nicht mehr möglich, wie ursprünglich im Studienprotokoll für die finale Analyse präspezifiziert, die geplante Anzahl an PFS-Ereignissen gleichzeitig mit der geplanten Anzahl an 356 OS-Ereignissen zu erreichen. Folglich ermöglichte dieses Amendment, dass die finale Analyse für OS und PFS zu einem Zeitpunkt durchgeführt werden konnte, zu dem lediglich die benötigte Anzahl an OS-Ereignissen in Arm C erreicht worden war.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p><i>1. Unterzeichnete schriftliche Einwilligung nach Aufklärung</i></p> <p>a) Patient:innen müssen eine vom IRB/IEC genehmigte schriftliche Einwilligungserklärung gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Diese muss vor der Durchführung aller mit dem Studienprotokoll zusammenhängenden Vorgängen, die nicht Teil der normalen Betreuung der Patient:innen sind, eingeholt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b) Die Patient:innen müssen bereit und in der Lage sein, den geplanten Besuchen, dem Behandlungsplan, Laboruntersuchungen, Tumorbiopsien und anderen Anforderungen der Studie nachzukommen.</p> <p>2. Zielpopulation</p> <p>a) Histologischer oder zytologischer Beleg für ein metastasiertes oder operativ nicht resezierbares Übergangszellkarzinom des Urothels (Urothelkarzinom) mit Beteiligung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder der Urethra. Seltene histologische Varianten unterhalb eines Anteils von <50 % waren ebenfalls zulässig; das Übergangszellkarzinom musste jedoch die dominante Histologie darstellen.</p> <p>b) Alle eingeschlossenen Patient:innen mussten eine entsprechend der RECIST-1.1-Kriterien mittels CT oder MRT messbare Erkrankung aufweisen.</p> <p>c) Eine vorangegangene systemische Chemotherapie des metastasierten oder operativ nicht resezierbaren Urothelkarzinoms war nicht zulässig. <u>Anmerkungen:</u> 1) Eine vorherige intravesikale Therapie war erlaubt, solange sie mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen worden war. 2) Eine vorherige neoadjuvante Chemo- bzw. Strahlentherapie oder eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie oder Strahlentherapie nach einer radikalen Zystektomie war zulässig, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapien stattfand.</p> <p>d) Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren, mussten eine adäquate Nierenfunktion vorweisen:</p> <p>Eine GFR ≥ 60 ml/min, ermittelt mittels direkter Messung bspw. anhand der Kreatinin-Clearance, oder falls dies nicht verfügbar war, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel:</p> <p><u>Für Frauen:</u></p> $\text{GFR} = [(140 - \text{Alter in Jahren}) \times \text{Gewicht in Kilogramm} \times 0,85] / [72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/dl}]$ <p><u>Für Männer:</u></p> $\text{GFR} = [(140 - \text{Alter in Jahren}) \times \text{Gewicht in Kilogramm} \times 1,00] / [72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/dl}]$ <p>Patient:innen, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren [Randomisierung nur in die Arme A und B], werden durch jegliches der folgenden Kriterien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR ≥ 30 und > 60 ml/min); ermittelt mittels direkter Messung bspw. anhand der Kreatinin-Clearance, oder falls dies nicht verfügbar war, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel • Hörverlust vom Grad ≥ 2 nach CTCAE in der Version 4 • Periphere Neuropathie vom Grad ≥ 2 nach CTCAE in der Version 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e) Eingeschlossene Patient:innen müssen eine frische Tumorbiopsie des Primärtumors oder einer Metastase zur Verfügung stellen. Falls frisches Tumorgewebe nicht verfügbar ist, ist ein Gewebekblock (oder wenigstens 15 FFPE-Gewebeschnitte auf Deckgläschen) der letzten operativen Resektion (z. B. einer radikalen Zystektomie) akzeptabel, sofern er innerhalb von 2 Jahren vor der Rekrutierung der/die Patient:in entnommen wurde und der/die Patient:in seit der Probenentnahme keine systemische Krebstherapie oder Radiotherapie erhalten hat. Die für PD-L1 gefärbten Gewebeprobe sollten durch einen Pathologen untersucht werden und die membranöse PD-L1-Expression in den Tumorzellen bestimmt werden, sofern mindestens 100 auswertbare Tumorzellen vorliegen.</p> <p>f) Ein ECOG-Status von 0 oder 1</p> <p>g) Adäquate hämatologische Funktion und Leberfunktion (ermittelt anhand der CTCAE in der Version 4; alle Laborwerte zu Baseline wurden bestimmt und sollten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhoben werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$ ii. Neutrophile Granulozyten $\geq 1500/\mu\text{l}$ iii. Thrombozyten $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ iv. Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dl}$ v. AST $\leq 3 \times \text{ULN}$ vi. ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ vii. Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (außer bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom, die ein Gesamt-Bilirubin von $< 3,0 \text{ mg/dl}$ haben können) <p>h) Die Studie erlaubt die Wiederaufnahme von Patient:innen, die die Studie bereits vor Beginn der Behandlung wieder abgebrochen haben. Bei einer erneuten Einschreibung müssen die Patient:innen erneut zustimmen und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erneut geprüft werden.</p> <p>i) Eine vorherige palliative Strahlentherapie musste mindestens 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation abgeschlossen sein. Eingeschlossene Patient:innen mussten eine messbare Erkrankung außerhalb der bestrahlten Region aufweisen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Weiterhin musste eine Gewebeprobe des Tumors vor (und nicht nach) der palliativen Strahlentherapie entnommen werden, wenn diese der bestrahlten Region entstammt. Patient:innen mit einer Progression in einer zuvor bestrahlten Region wurden auch in die Studie aufgenommen.</p> <p>3. Alter und Reproduktionsstatus</p> <p>a) Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren</p> <p>b) Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienmedikation einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 IU/l oder äquivalente Einheiten von beta-humanem Choriongonadotropin) aufweisen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Frauen dürfen nicht stillen.</p> <p>d) Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Anweisungen zur Anwendung von Verhütungsmitteln für die Dauer der Behandlung mit dem/den Studienmedikament(en) plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation und plus 30 Tage (Dauer eines weiblichen Zyklus) für insgesamt 5 Monate nach Abschluss der Behandlung zustimmen.</p> <p>e) Frauen im gebärfähigen Alter müssen weiterhin den Anweisungen zur Anwendung von Verhütungsmitteln ab Aufnahme in die Studie für die Dauer der Behandlung mit der Chemotherapie plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation und plus 30 Tage (Dauer eines weiblichen Zyklus) für insgesamt 30 Tage (oder eine in der lokalen Fachinformation der Chemotherapie-Medikamente genannte Dauer, wenn diese länger als 30 Tage ist) nach Abschluss der Behandlung zustimmen.</p> <p>f) Männer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen den Anweisungen zur Anwendung von Verhütungsmitteln für die Dauer der Behandlung mit dem/den Studienmedikament(en) plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation und plus 90 Tage (Dauer der Spermienproduktion) für insgesamt 7 Monate nach Abschluss der Behandlung zustimmen. Männer sollten weiterhin während dieser Zeit auf Samenspenden verzichten.</p> <p>g) Männer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen weiterhin den Anweisungen zur Anwendung von Verhütungsmitteln für die Dauer der Behandlung mit der Chemotherapie plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation und plus 90 Tage (Dauer der Spermienproduktion) für insgesamt 90 Tage (oder eine in der lokalen Fachinformation der Chemotherapie-Medikamente genannte Dauer, wenn diese länger als 90 Tage ist) nach Abschluss der Behandlung zustimmen.</p> <p>h) Männer mit Azoospermie und Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend nicht heterosexuell aktiv sind, sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich jedoch weiterhin einem Schwangerschaftstest unterziehen, wie in diesen Abschnitten beschrieben.</p> <p>Die Prüfarzte sollten Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Folgen einer unerwarteten Schwangerschaft aufklären. Die Prüfarzte sollten Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, über die Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden beraten. Hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung haben bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Ausfallrate von < 1 %.</p>

		<p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Ausnahmen der Zielkrankheit</p> <p>a) Die Tumorerkrankung ist geeignet für eine lokal-gerichtete Therapie mit einem kurativen Ansatz.</p> <p>b) Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. Patient:innen mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese Metastasen behandelt worden waren und vier Wochen nach der Behandlung und in den 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung keine Belege für eine Progression mittels Magnetresonanz-Bildgebung (MRT außer wenn es kontraindiziert war. In diesen Fällen war ein CT-Scan akzeptiert) gefunden wurden. Jeder dieser Fälle musste mit dem <i>Medical Monitor</i> besprochen werden. Hirnläsionen werden nicht als messbare Erkrankung betrachtet.</p> <p>c) Es darf für mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung keine Notwendigkeit für immunsuppressive Dosen an systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) vorliegen.</p> <p>2. Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen</p> <p>a) Frühere bösartige Erkrankungen, die innerhalb der letzten 3 Jahre aktiv waren, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebsarten, die offensichtlich geheilt wurden, wie Basal- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Prostatakrebs mit Nachweis von nicht nachweisbarem prostataspezifischem Antigen oder <i>Carcinoma in situ</i> der Prostata, des Gebärmutterhalses oder der Brust.</p> <p>b) Jede schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung von Studienmedikamenten verbundene Risiko erhöht, die Fähigkeit des Studienteilnehmers, die Therapie entsprechend des Protokolls zu erhalten, beeinträchtigen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p> <p>c) Patient:innen mussten sich von den Auswirkungen von größeren Operationen, die eine Vollnarkose notwendig machten, oder von bedeutenden traumatischen Verletzungen, für mindestens 14 Tage vor der Randomisierung oder Einteilung auf die Behandlungsarme erholt haben.</p> <p>d) Patient:innen mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung. Studienteilnehmer:innen mit Vitiligo, Diabetes mellitus Typ I, Resthypothyreose aufgrund einer Autoimmunerkrankung, die nur eine Hormonsubstitution erfordert, Schuppenflechte, die keine systemische Behandlung erfordert, oder Erkrankungen, die ohne äußeren Auslöser voraussichtlich nicht wieder auftreten, sind zur Teilnahme zugelassen.</p> <p>e) Studienteilnehmer:innen mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierensatzdosen > 10 mg Prednison-</p>
--	--	--

		<p>Äquivalente pro Tag sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt.</p> <p>f) Unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz</p> <p>g) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV</p> <p>h) ECOG-Status ≥ 2</p> <p>i) Alle Toxizitäten mit Ausnahme von Alopezie und Müdigkeit, die auf eine vorherige Krebstherapie zurückzuführen sind, müssen vor der Verabreichung des Studienmedikaments auf Grad 1 (NCI CTCAE Version 4) oder den Ausgangswert zurückgegangen sein. Patient:innen mit Toxizitäten, die auf eine frühere Krebstherapie zurückzuführen sind und bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie abklingen und zu langanhaltenden Folgeerscheinungen führen, wie z. B. eine Neuropathie nach einer platinhaltigen Therapie, sind zur Teilnahme an der Studie zugelassen.</p> <p>j) Demenz, ein veränderter Geisteszustand oder jegliche psychiatrische Erkrankung, die das Verstehen und die Erteilung der Einwilligungserklärung oder das Ausfüllen des Lebensqualität-Fragebogens beeinträchtigt.</p> <p>k) Bekannter positiver Test auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) oder bekanntes erworbenes Immunschwächesyndrom.</p> <p>l) Unkontrollierte Begleiterkrankung inklusive aber nicht beschränkt auf eine aktive Infektion, eine instabile Angina Pectoris oder psychiatrische Erkrankungen oder soziale Umstände, die die Erfüllung der Studienanforderungen limitieren.</p> <p>m) Patient:innen mit einer Historie von akuter Divertikulitis, einem intraabdominalen Abszess, gastrointestinalen Obstruktionen und einer abdominalen Karzinomatose, die bekannte Risikofaktoren für eine Darmperforation sind.</p> <p>n) Patient:innen mit interstitieller Lungenerkrankung, die symptomatisch ist oder die die Erkennung oder Behandlung von pulmonalen Toxizitäten, die verdächtig werden im Zusammenhang mit der Studienmedikation zu stehen, beeinträchtigen.</p> <p>3. <i>Physische und Labortestbefunde</i></p> <p>a) Positiver Test auf das Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen oder die Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure oder HCV-Antikörper als Hinweis auf eine akute oder chronische Infektion vor der Randomisierung.</p> <p>4. <i>Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktionen</i></p> <p>a) Allergie gegen Bestandteile des Studienmedikaments in der Vorgeschichte</p> <p>5. <i>Vorherige Prüfpräparate</i></p> <p>a) Vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder einem Anti-CTLA-4-Antikörper oder mit jeglichem Antikörper oder Medikament, das spezifisch auf die Co-Stimulation der T-Zellen oder den Checkpoint-Signalweg wirkt.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b) Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der Studienvsiste an Tag 1.</p> <p>6. Andere Ausschlusskriterien</p> <p>a) Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert sind (<u>Anmerkung</u>: Unter bestimmten Umständen kann eine inhaftierte Person in die Studie aufgenommen werden oder ihr erlaubt werden, die Studienteilnahme fortzusetzen. Es gelten strenge Voraussetzungen und ein Einverständnis von BMS wird vorausgesetzt).</p> <p>b) Personen, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen Krankheit (z. B. einer Infektionskrankheit) zwangsweise eingewiesen sind.</p> <p>c) Proband:innen, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen lebenden/abgeschwächten Impfstoff erhalten haben.</p> <p>d) Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Arzneimittel) zur Unterstützung der allgemeinen Gesundheit oder zur Behandlung der in der Studie untersuchten Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienbehandlung</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BMS</p> <p>Es handelte sich bei CA209-901 um eine multizentrische Studie mit 135 Studienzentren in den folgenden 29 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Peru, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei und USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsarm C: Nivolumab + Chemotherapie</u></p> <p>Teil 1: <u>Bis zu 6 Zyklen:</u> Nivolumab: 360 mg i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus + Gemcitabin: 1000 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + Cisplatin: 70 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus</p> <p>Teil 2: Nivolumab-Monotherapie: 480 mg i. v. alle 4 Wochen (Beginn der Monotherapie 3 Wochen nach der letzten kombinierten Gabe von Nivolumab und Chemotherapie; Behandlung bis zu insgesamt 24 Monate ab Beginn der ersten Dosis in Teil 1)</p> <p><u>Behandlungsarm D: Chemotherapie</u></p> <p><u>Bis zu 6 Zyklen:</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + Cisplatin: 70 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Nach lokaler Praxis konnten auch mehr als 6 Zyklen der Chemotherapie gegeben werden).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Als co-primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und das PFS (bewertet durch BICR) untersucht:</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>Das Gesamtüberleben war als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache definiert. Bei Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurde das Gesamtüberleben an dem letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen am Leben waren, zensiert. Patient:innen die „lost to follow-up“ (bzw. ohne Nachverfolgung nach Randomisierung) waren, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das <i>Survival-Follow-up</i> wurde alle 3 Monate durchgeführt.</p> <p>PFS:</p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Tumorprogression gemäß BICR (anhand der RECIST-1.1-Kriterien) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Untersuchungen des Tumors, während derer eine Progression festgestellt werden konnte, wurden beginnend in Woche 9 (± 1 Woche) und danach alle 8 Wochen (± 1 Woche) vorgenommen. Nach 48 Wochen fanden die Tumoruntersuchungen lediglich alle 12 Wochen (± 1 Woche) statt. Die Tumoruntersuchungen wurden weitergeführt, bis eine Progression sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das BICR bestätigt wurde oder die Behandlung abgebrochen wurde.</p> <p>Patient:innen, die keine Tumoruntersuchung zu Baseline oder keine Tumoruntersuchung post-Baseline hatten und nicht verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung für die PFS-Analyse zensiert. Weiterhin wurden Patient:innen mit einer nachfolgenden Krebstherapie, die ohne Tod oder Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien (vorher oder am selben Tag gemeldet) begonnen wurde, zum Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor oder am Tag des Beginns der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. Patient:innen, die keine Progression gemäß RECIST-1.1-Kriterien erlitten, nicht verstarben und keine nachfolgende Krebstherapie begonnen hatten, wurden am Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung zensiert.</p> <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <p>Endpunkte zum Ansprechen:</p> <p>ORR</p> <p>Die ORR ist definiert als Anteil aller randomisierten Patient:innen, die als BOR ein bestätigtes CR oder ein bestätigtes PR erreichen. Das BOR ist definiert als das beste Ansprechen gemäß BICR (unter Verwendung der RECIST-1.1-Kriterien), was zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiv dokumentierten Progression oder dem Datum der nachfolgenden Therapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Operation), je nachdem, was zuerst eintritt, liegt. Bei Patient:innen ohne dokumentierte Progression oder nachfolgende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie tragen alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR bei. Die Bestätigung des Ansprechens ist mindestens 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen erforderlich.</p> <p><i>TTR</i></p> <p>Die TTR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR), wie vom BICR bewertet. Die TTR wird nur für Patient:innen mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR) ausgewertet.</p> <p><i>DOR</i></p> <p>Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten bestätigten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression des Tumors gemäß BICR anhand RECIST-1.1-Kriterien oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L</i></p> <p>Mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-5L wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie erhoben. Die Fragebögen wurden in der Studie CA209-901 wie folgt von den Patient:innen jeweils vor Gabe der Studienbehandlung ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C: In Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Therapie-Zyklus; in Teil 2 an Tag 1 jedes Monotherapie-Zyklus für die ersten 6 Monate. Danach alle 12 Wochen (entspricht jedem 3. Zyklus). • Arm D: An Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und sechsten Chemotherapie-Zyklus. Für Patient:innen, die lokalen Richtlinien entsprechend zusätzliche Chemotherapie-Zyklen erhalten haben, wurden die Fragebögen beginnend mit Tag 1 des achten Zyklus in jedem 2. Zyklus weiterhin erhoben. <p>Im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten wurden die Fragebögen ebenfalls in beiden Armen erhoben (Der EQ-5D-5L wurde zusätzlich im Rahmen des <i>Survival-Follow-ups</i> erhoben [jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2]).</p> <p><i>Verträglichkeit</i></p> <p>Die Verträglichkeit wurde anhand des Auftretens von UE, SUE, Todesfällen und Laboranomalien erhoben. Die Bewertung der UE und die Labortests werden beim Screening, zu Baseline und kontinuierlich während der Studie zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus durchgeführt. UE wurden bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Studienverlauf wurde das Gesamtüberleben mit dem PFS zum co-primären Endpunkt aufgewertet. Zu Details siehe Item 3b dieser Tabelle.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit der überarbeiteten Protokoll-Version 04 vom 20.03.2022 wurde das Gesamtüberleben zu einem co-primären Endpunkt zusammen mit PFS aufgewertet (siehe Item 3b dieser Tabelle): In diesem Zuge wurde das allgemeine α für die Analyse zwischen Gesamtüberleben ($\alpha = 0,04$) und PFS ($\alpha = 0,01$) aufgeteilt. Weiterhin wurde die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientenzahl auf insgesamt 600 Patient:innen in den beiden Armen erhöht.</p> <p><i>PFS:</i></p> <p>Um einen statistisch signifikanten Unterschied zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ zwischen den Behandlungsarmen mit einer Power von 70 % und einem erwarteten Hazard Ratio von 0,7 zu zeigen, wurden mindestens 460 PFS-Ereignisse bei den 600 Patient:innen in den Armen C und D angenommen. Es wurde antizipiert, dass ein Hazard Ratio von 0,786 oder weniger zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS in der finalen Analyse führt.</p> <p><i>Gesamtüberleben:</i></p> <p>Die benötigte Ereigniszahl und statistische Power für das Gesamtüberleben wurde unter der Annahme eines nicht-proportionalen Hazard-Regressionsmodells mit einem um 3 Monate verzögerten Behandlungseffekt, einer <i>cure fraction</i> von 0,234 in Arm C und einer <i>cure fraction</i> von 0,20 in Arm D berechnet. Es wurden mindestens 356 Todesfälle unter den 600 Patient:innen in den Armen C und D benötigt, um bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,04$, mit einer Power von 85 % und einem erwarteten Hazard-Ratio von 0,7 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des OS zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine verblindete Interimsanalyse für das Gesamtüberleben präspezifiziert, die vorgenommen werden sollte, wenn 267 Todesfälle eingetreten waren. Wurde in der Interimsanalyse eine Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt, sollte ebenfalls eine formale Analyse des PFS vorgenommen werden. Die Interimsanalyse wurde von einem von BMS unabhängigen Statistiker durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels IRT
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Beginn der Studie wurden alle Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 auf die Arme A und B randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach PD-L1-Tumorzellstatus < 1 % (entsprechend IRT), der Eignung für eine cisplatinbasierte Chemotherapie und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (entsprechend IRT). Mit dem Start der Studie in den Armen C und D wurden Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren, im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Arme A, B, C und D randomisiert (Stratifizierung wie zuvor beschrieben). Nach Abschluss der Rekrutierung in den Armen A und B wurden alle weiteren Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren, im Verhältnis 1:1 auf die Arme C und D randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	<p>Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme stratifiziert randomisiert (siehe auch Item 8b).</p> <p>Es handelte sich bei der CA209-901 um eine offene Studie. Die Zuordnung zu einem Behandlungsarm wurde mittels eines IRT vorgenommen. Das Studienzentrum nahm vor dem Start der Studienbehandlung jedes/jeder einzelnen Patient:in mittels der IRT</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Kontakt auf. Im Studienzentrum wurde die zugeordnete Studienbehandlung im CRF notiert. Ein Austausch von Wirksamkeits- oder Sicherheits-Daten mit dem Studien-Team oder anderen strategischen Entscheidungsträgern bei BMS fand nicht statt, bevor die finale Analyse zu den Armen C und D vorgenommen worden war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) Trotz des offenen Studiendesigns wurde die Tumorprogression bzw. das Tumoransprechen durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (BICR) anhand der RECIST-1.1-Kriterien beurteilt. Die Erhebung der Gesamtmortalität, der Fragebögen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit war hingegen nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Co-primäre Endpunkte (Gesamtüberleben/PFS): Der Vergleich der Wirksamkeit bezüglich des Gesamtüberleben und des PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests vorgenommen. Für Patient:innen, für die die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung im IRT erhoben wurden, wurde der Behandlungsunterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens mittels stratifizierten Log-Rank-Test zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,04 getestet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das zugehörige 95-%-KI wurde unter Verwendung einer Log-Log-Transformation bestimmt. Überlebensraten zu fixen Zeitpunkten (z. B. zu 6 Monaten, abhängig von der Dauer des minimalen Follow-ups) werden mit den zugehörigen 95-%-KI dargestellt. Bestimmt wurden die Raten mittels der Kaplan-Meier-Methode. Zur Berechnung der zugehörigen KI wurde mit der Greenwood-Formel die benötigte Varianz geschätzt und eine Log-Log-Transformation auf die Überlebensfunktion angewendet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende $100 \times (1 - \text{adjustiertes } \alpha)\%$-KI wurden mittels stratifizierten Cox-Modell geschätzt. Dabei wurden der Behandlungsarm als Kovariate und der PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 % oder unklar) und Lebermetastasen als Stratifizierungsvariable genutzt.</p> <p>Die Überlebensfunktion für das PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95-%-KI für das mediane PFS wurde je Behandlungsarm unter Verwendung einer Log-Log-Transformation bestimmt. Ereignisraten des PFS zu fixen Zeitpunkten (z. B. zu 6 Monaten, abhängig von der Dauer des minimalen Follow-ups) werden mit den zugehörigen 95-%-KI dargestellt. Zur Berechnung der zugehörigen KI wurde mit der Greenwood-Formel die benötigte Varianz geschätzt und eine Log-Log-Transformation auf die Überlebensfunktion angewendet. Die finale Analyse des PFS in den Armen C und D war ereignisgetrieben und wurde nach 365 Todesfällen durchgeführt. Auch die finale Analyse hinsichtlich des PFS fand zum gleichen Zeitpunkt wie die des Gesamtüberlebens statt, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch nicht die geplante Anzahl an PFS-Ereignissen erreicht war. Es wurden 402 PFS-Ereignisse zu diesem Zeitpunkt erreicht.</p> <p>Für Gesamtüberleben und PFS wurde das Hazard-Ratio inklusive $100 \times (1 - \text{adjustiertes } \alpha)\%$-KI mittels eines stratifizierten Cox-Modells mit der Behandlungsgruppe als Kovariate berechnet. Für das Gesamtüberleben wurde das Modell für die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifiziert.</p> <p>Überlebenskurven, Mediane mit 95-%-KI sowie Raten mit 95-%-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Für den sekundären Endpunkt der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie anhand der Skala zum globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 wurden keine statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt der Untersuchung, ob eine PD-L1-Expression (≥ 1 % PD-L1-Expression ermittelt mittels Immunhistochemie) ein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit (bezüglich Gesamtüberleben und PFS) von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie ist, wurde in Form von Subgruppenanalysen zu den jeweiligen Hauptanalysen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für folgende Subgruppen (mit entsprechenden Trennpunkten bzw. Kategorien) waren für das Gesamtüberleben und PFS Subgruppenanalysen im SAP der CA209-901 präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 65 vs. ≥ 65 und < 75 vs. ≥ 75)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Region (USA vs. Asien vs. EU vs. Rest der Welt) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner Amerikas und Alaskas vs. andere) • ECOG-Status zu Baseline (0 vs. 1 vs. > 1) • PD-L1-Status (CRF; Positiv: $\geq 1\%$ vs. Negativ: $< 1\%$ oder unklar) • PD-L1-Status (IRT; Positiv: $\geq 1\%$ vs. Negativ: $< 1\%$) • Lebermetastasen (CRF; ja vs. nein) • Lebermetastasen (IRT; ja vs. nein) • Krankheitsstadium zu Studienbeginn (Stadium III vs. Stadium IV vs. nicht berichtet) • Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein) • Vorherige systemische Krebstherapie (ja vs. nein) <p>Weiterhin waren für UE die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohner Amerikas und Alaskas vs. andere) • Alter (< 65 vs. $65 - < 75$ vs. $75 - < 85$ vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) • Region (USA vs. Asien vs. EU vs. Rest der Welt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> a) Nivolumab + Chemotherapie: 304 Chemotherapie: 304 b) Nivolumab + Chemotherapie: 304 Chemotherapie: 288 c) Nivolumab + Chemotherapie: 304 Chemotherapie: 304
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle (Abbildung 4-23).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<i>First Patient First Visit:</i> 30.01.2018 Erste Patient:innen randomisiert: 26.02.2018 Letzte Patient:innen randomisiert: 28.09.2022 <i>Last Patient Last Visit</i> (für die finale OS-Analyse): 09.05.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine noch laufende Studie.

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BICR: verblindetes, unabhängiges und zentrales Review (*Blinded Independent Central Review*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*)
 CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); CT: Computertomografie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTLA: *Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein*; DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*)
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life Group Five Dimensions Five Dimensions*; FFPE: *Formalin-fixed Paraffin Embedded*; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IEC: *Independent Ethics Committee*; IRB: *Institutional Review Board*; IRT: interaktive Antworttechnologie (*Interactive Response Technology*); IU: *International Unit*; i. v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: *National Cancer Institute*; NYHA: *New York Heart Association*; ORR: objektive Ansprechrage (*Objective Response Rate*)
 OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); PR: partielles Ansprechen (*Partial Response*)
 RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal
a: nach CONSORT 2010.

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

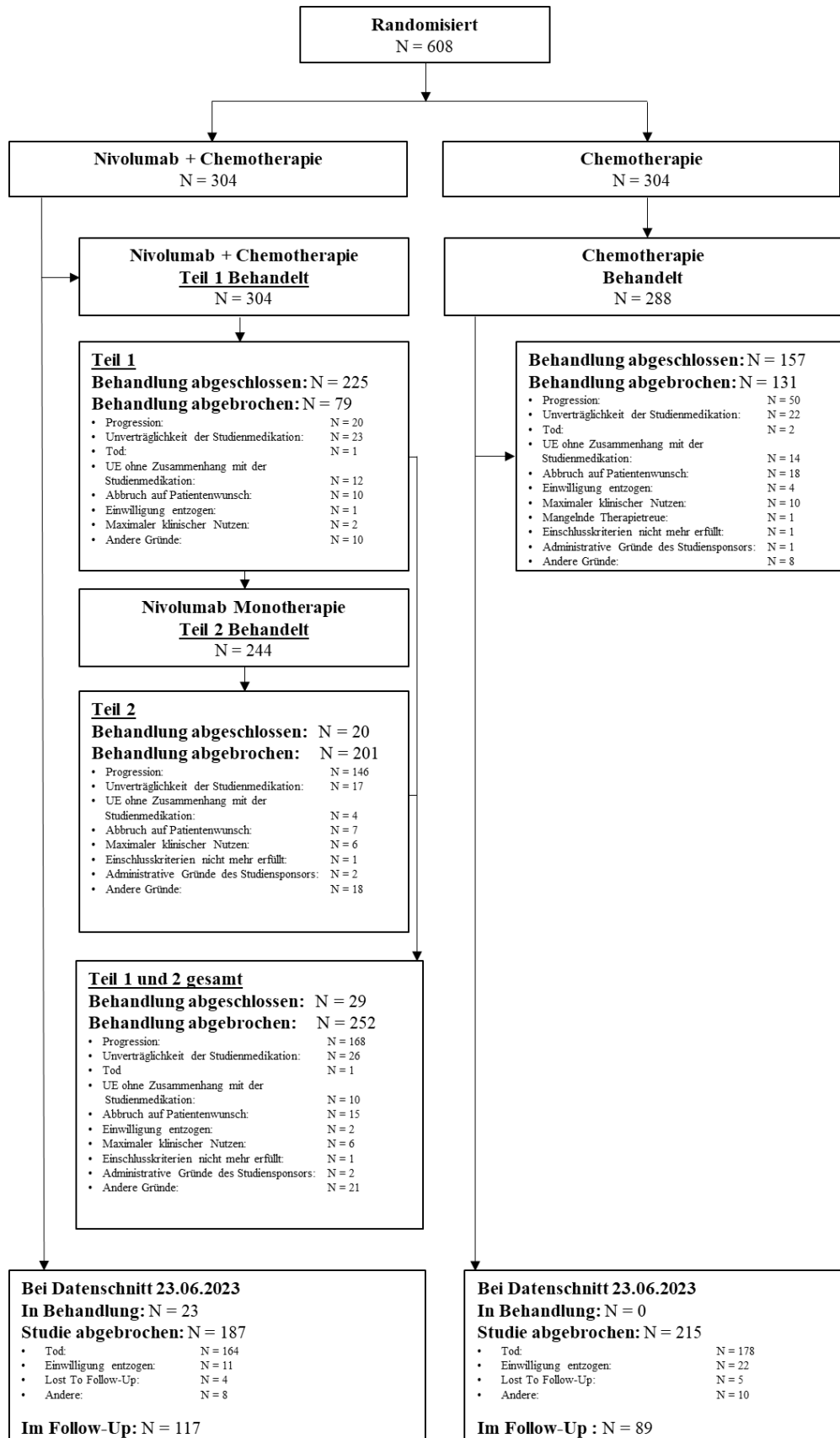


Abbildung 4-23: Flow-Chart zum Patientenfluss in der CA209-901

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-901

Studie: CA209-901

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Nivolumab + Chemotherapy. Interim Clinical Study Report for Study CA209901. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Of Nivolumab Combined With Ipilimumab, Or With Standard Of Care Chemotherapy, Versus Standard Of Care Chemotherapy In Participants With Previously Untreated Unresectable Or Metastatic Urothelial Cancer. Final Analysis for CA209901 Substudy. Report Date 20.09.2023	A
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)	B

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:

Die Studie CA209-901 ist eine randomisierte und offene Phase-III-Studie mit den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm C) und Chemotherapie (Arm D).

Die Randomisierung der Patient:innen auf die Studienarme C und D erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach PD-L1-Tumorzellstatus < 1 % (entsprechend IRT) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (entsprechend IRT).

[A]

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme C und D randomisiert, stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression PD-L1-Tumorzellstatus < 1 % (entsprechend IRT) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (entsprechend IRT). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.

[A]

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme stratifiziert randomisiert. Es handelte sich bei der CA209-901 um eine offene Studie. Die Zuordnung zu einem Behandlungsarm wurde mittels eines IRT vorgenommen. Das Studienzentrum nahm vor dem Start der Studienbehandlung jedes/jeder einzelnen Patient:in mit der IRT Kontakt auf. Im Studienzentrum wurde die zugeordnete Studienbehandlung im CRF notiert. Ein Austausch von Wirksamkeits- oder Sicherheits-Daten mit dem Studien-Team oder anderen strategischen Entscheidungsträgern bei BMS fand nicht statt, bevor die finale Analyse zu den Armen C und D vorgenommen worden war.

[A]

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 ist eine offene Studie.

[A]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 ist eine offene Studie.

[A]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

[A], [B]

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

[A], [B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 hatte ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber:innen waren somit nicht verblindet.

[A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse des Gesamtüberlebens gingen alle randomisierten Patient:innen ein.
[A, B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung
[A, B]

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
[A, B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber:innen stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Verzerrungsaspekt dar, da die Erfassung des Todes objektiv ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierten Patient:innen nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig angesehen.
[A, B]

Endpunkt: ORR

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 verblindet durch das BICR erhoben.
[A, B]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde für die ORR adäquat umgesetzt.
[A, B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen für die ORR keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor [A, B]

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
[A, B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der ORR als niedrig eingestuft.
[A, B]

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 hatte ein offenes Studiendesign. Der Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen.
[A, B]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

[B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes vor.

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

ja nein

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

Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung der EQ-5D-VAS zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde die EQ-5D-VAS in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde die EQ-5D-VAS an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse der EQ-5D-VAS wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht.

[A, B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung der EQ-5D-VAS zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde die EQ-5D-VAS in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde die EQ-5D-VAS an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse der EQ-5D-VAS wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit

mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

[A, B]

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 hatte ein offenes Studiendesign. Der Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen.

[A, B]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

[B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes vor.

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

ja nein

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

Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht.
[A, B]

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.
[A, B]

Endpunkt: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 hatte ein offenes Studiendesign. Der Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen.
[A, B]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

[B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes vor.

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

ja nein

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

Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht.

[A, B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-901 nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung der Patient:innen beeinflussen. In die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patient:innen nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ein sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Behandlungsarmen. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm wurde der EORTC QLQ-C30 in Teil 1 an Tag 1 des ersten, zweiten und vierten Chemotherapie-Zyklus erhoben. Im Chemotherapie-Arm hingegen wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 des ersten, zweiten, vierten und zusätzlich des sechsten Zyklus erhoben. In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden jedoch alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass der Chemotherapie-Arm mit mehr Erhebungszeitpunkten in Teil 1 der Studie in die Analyse eingeht. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

[A, B]

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-901 hatte ein offenes Studiendesign. Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln und Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

[A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, die nahezu alle randomisierten Patient:innen umfasst (592/608 Patient:innen [97,4 %]). Die nicht enthaltenen Patient:innen wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

[A, B]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte zur Verträglichkeit vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln und Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, die nahezu alle randomisierten Patient:innen umfasst (592/608 Patient:innen [97,4 %]). Die nicht enthaltenen Patient:innen wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit) war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm länger als im Chemotherapie-Arm: Median 16,8 vs. 13,8 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR als adäquate Auswertung angesehen. Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit CTCAE-Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Verträglichkeit als hoch eingestuft. Ausnahmen hiervon bilden die Auswertungen zu schweren und schwerwiegenden Ereignissen, bei denen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

[A, B]

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:
