

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af HER2- negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

1. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab
2. Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

24/05/2024  
CAF/DBS

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	19.06.2024
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. Patienter med PD-L1 CPS $\geq$ 1
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (fast-track proces)

## Prisinformation

Amgros har fået følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

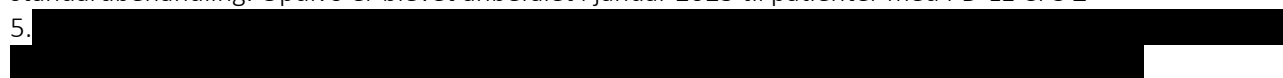
Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	SAIP Nuværende	Rabatprocent ift. AIP	SAIP juli 2024	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	21.573,58	██████████	██████	██████████	██████

## Aftaleforhold



## KonkurrencesituationenX

Til populationen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$  er der aktuelt ingen immunterapi anbefalet til standardbehandling. Opdivo er blevet anbefalet i januar 2023 til patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$ .



Tabel 2: Lægemeddeludgift Keytruda og Opdivo.

Lægemeddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemeddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge, IV*		
Opdivo	100 mg/10ml	1 stk.	4,5 mg/kg hver 3. uge, IV*		

\* [Redacted]

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Endnu ikke ansøgt	
England	Under vurdering	<a href="#">Link til vurderingen</a>

## Konklusion





# Ansøgning om vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mave-mund med PD-L1 CPS $\geq$ 1

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger



# Kontaktoplysninger

## Kontaktoplysninger

<b>Virksomhed</b>	<b>MSD Danmark ApS</b>
Navn	Tenna Bekker
Titel	Sr. Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@merck.com



# Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger .....	2
Tabeller og figurer .....	6
Forkortelser .....	9
<b>1. Oplysninger om lægemidlet .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Oversigtstabel.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål .....</b>	<b>14</b>
3.1 Sygdommen .....	14
3.2 Patientpopulation .....	15
3.3 Nuværende behandlingstilbud .....	16
3.4 Intervention .....	17
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis .....	21
3.5 Valg af komparator(er).....	22
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er).....	26
3.7 Relevante effektmål .....	26
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen .....	26
<b>4. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>29</b>
4.1 Modelstruktur .....	29
4.2 Modelkarakteristika .....	29
<b>5. Oversigt over litteratur .....</b>	<b>30</b>
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering .....	30
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet .....	33
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	34
<b>6. Effekt .....</b>	<b>35</b>
6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med HER2-negative adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund og med PD- L1 CPS $\geq 1$ .....	35
6.1.1 Relevante studier .....	35
6.1.2 Sammenlignelighed af studier .....	43
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling .....	46
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-859.....	48
6.1.5 Effekt – resultater fra CheckMate 649.....	58



<b>7.</b>	<b>Komparative analyser af effekt</b> .....	<b>61</b>
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	61
7.1.2	Syntesemetode .....	61
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse .....	66
7.1.4	Effekt – resultater vedr. samlet overlevelse (OS) .....	68
7.1.5	Effekt – resultater vedr. progressionsfri overlevelse (PFS) .....	68
<b>8.</b>	<b>Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse</b> .....	<b>69</b>
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen .....	69
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata .....	69
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1] .....	69
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2] .....	69
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder .....	69
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation] .....	69
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger .....	70
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	70
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier .....	70
<b>9.</b>	<b>Sikkerhed</b> .....	<b>71</b>
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	71
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	78
<b>10.</b>	<b>Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet</b> .....	<b>80</b>
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-VAS .....	80
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument .....	80
10.1.2	Dataindsamling .....	81
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	83
10.2	Nytteværdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	88
10.2.1	HSUV-beregning .....	88
10.2.1.1	Mapping.....	89
10.2.2	Beregning af disutility-værdier .....	89
10.2.3	HSUV-resultater .....	89
10.3	Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	89
10.3.1	Studiedesign.....	89
10.3.2	Dataindsamling .....	89
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	89
10.3.4	Resultater for HSUV og disutility.....	89
<b>11.</b>	<b>Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger</b> .....	<b>90</b>
11.1	Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator .....	90
11.2	Lægemiddelomkostninger - co-administration.....	90





11.3	Administrationsomkostninger .....	90
11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	90
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	91
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger .....	91
11.7	Patientomkostninger .....	91
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	92
<b>12.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>92</b>
12.1	Oversigt over base case .....	92
12.1.1	Base case-resultater .....	92
12.2	Følsomhedsanalyser .....	92
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser .....	92
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	93
<b>13.</b>	<b>Budgetkonsekvensanalyse.....</b>	<b>93</b>
<b>14.</b>	<b>Liste over eksperter .....</b>	<b>94</b>
<b>15.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>95</b>
<b>Appendix A.</b>	<b>Studiekarakteristika .....</b>	<b>98</b>
<b>Appendix B.</b>	<b>Resultater vedr. effekt per studie.....</b>	<b>111</b>
<b>Appendix C.</b>	<b>Komparativ analyse af effekt.....</b>	<b>117</b>
<b>Appendix D.</b>	<b>Ekstrapolering.....</b>	<b>122</b>
D.1	Ekstrapolering af [effekt mål 1] .....	122
D.1.1	Datainput .....	122
D.1.2	Model.....	122
D.1.3	Proportionale hazarder .....	122
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC) .....	122
D.1.5	Vurdering af visuel fit.....	122
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner .....	122
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	122
D.1.8	Justering af baggrunds dødelighed .....	122
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	122
D.1.10	Aftagende effekt .....	122
D.1.11	Kureringspunkt.....	122
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2] .....	122
	<b>.....</b>	<b>123</b>
<b>Appendix F.</b>	<b>Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>139</b>



<b>Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser .....</b>	<b>140</b>
<b>Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering .....</b>	<b>141</b>
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) .....	141
H.1.1 Søgestrategier .....	142
H.1.2 Systematisk valg af studier .....	200
H.1.3 Kvalitetsvurdering .....	229
H.1.4 Ikke-offentliggjorte data .....	230
<b>Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>231</b>
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet .....	231
I.1.1 Søgestrategier .....	231
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater .....	231
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data .....	231
<b>Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model .....</b>	<b>232</b>
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model .....	232
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...] .....	232
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer] .....	232
<b>Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet .....</b>	<b>233</b>
<b>Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier .....</b>	<b>236</b>
<b>.....</b>	<b>237</b>

## Tabeller og figurer

### Figurer

Figure 1 – Studiedesign KEYNOTE-859 .....	35
Figure 2 – Studiedesign CheckMate 649 .....	37
Figure 3 – Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-859 [14] .....	47
Figure 4 – Efterfølgende behandlinger i CheckMate 649 [25] .....	48
Figure 5 – Kaplan Meier kurve af OS i PD-L1 CPS $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 [10] .....	50
<b>.....</b>	<b>52</b>
Figure 7 – Kaplan Meier kurve af PFS i PD-L1 CPS $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 [10] .....	53



[REDACTED]	55
Figure 9 – Kaplan Meier kurver af OS og PFS for PD-L1 subgrupper CPS $\geq 1$ til $< 5$ og CPS $\geq 5$ til $< 10$ [26]	57
Figure 10 - Kaplan Meier kurver af OS og PFS for PD-L1 subgrupper CPS $< 5$ og CPS $\geq 5$ [26]	57
Figure 11 – Kaplan Meier kurve af OS i CPS $\geq 5$ -populationen ved interimanalysen i CheckMate 649 [20]	59
Figure 12 - Kaplan Meier kurve af PFS i PD-L1 CPS $\geq 5$ -populationen ved den endelige analyse i CheckMate 649 [20]	60
Figure 13 - [REDACTED]	63
Figure 14 - [REDACTED]	64
Figure 15 - [REDACTED]	65
Figure 16 - [REDACTED]	66
Figure 17 – Oversigt over bivirkninger med potential immunmedieret årsag i CheckMate 649 [25]	77
[REDACTED]	84
Figure 19 - Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline over tid i CheckMate 649 [32]	88

## Tabeller

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år	15
Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling	16
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen	28
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model	29
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed	31
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)	33
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	34
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen	39
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed	44
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	48
Tabel 11. Resultater af de komparative analyser	66
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål]	69
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model	69
Tabel 14. Estimer i modellen	70



Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcyklus-korrektion (juster tabellen i henhold til modellen) .....	70
[redacted] [28] .....	72
[redacted] [28] .....	73
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	74
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	79
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet.....	80
[redacted] [28] .....	81
[redacted] [28, 29] .....	85
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier] .....	89
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier] .....	89
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) .....	90
Tabel 26. Lægemedelomkostninger anvendt i modellen .....	90
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen .....	90
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	91
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	91
Tabel 30. Lægemedelomkostninger ved efterfølgende behandlinger .....	91
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen .....	91
Tabel 32. Oversigt over base case .....	92
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater .....	92
Tabel 34. Resultater af one-way følsomhedsanalyser .....	93
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) .....	93
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen .....	93
Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier .....	98
Tabel 38. Resultater per studie .....	111
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner pembrolizumab + kemoterapi med nivolumab + kemoterapi for fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund .....	119
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA .....	140
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	141
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	141
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	142
Tabel 44 - Søgestrategi for EMBASE, MEDLINE og CENTRAL .....	143
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	201
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne .....	229
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	231
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	231
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	231
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	231
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen .....	232
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning .....	232



Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i KEYNOTE-859 .....	27
Tabel II – Færdiggjorte protokol-specificerede analyser i KEYNOTE-859.....	36
Tabel III – Færdiggjorte protokol-specificerede analyser for CheckMate-649.....	38
Tabel IV – Disposition af patienter i KEYNOTE-859 .....	49
Tabel V – Analyse af OS i PD-L1 CPS $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 [10] .....	50
<b>Tabel VI – Analyse af PFS i PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>-populationen i KEYNOTE-859 [10, 26] .....</b>	<b>53</b>
Tabel VII – Samlet overlevelse for CPS cutpoint 5 [26] .....	56
Tabel VIII – Progressionsfri overlevelse for CPS cutpoint 5 [26] .....	56
Tabel IX – Disposition af patienter ( <i>all-comers</i> populationen) ved interimanalysen i CheckMate 649 [27] .....	58
Tabel X - Analyse af OS i CPS $\geq 5$ -populationen ved interimanalysen i CheckMate 649 [20], ved den endelige analyse [30] samt efter 3 års opfølgning [31].....	59
Tabel XI - Analyse af PFS i CPS $\geq 5$ -populationen ved den endelige analyse i CheckMate 649 [20], efter 2 års opfølgning [30] samt efter 3 års opfølgning [31] .....	61
Tabel XII. Oversigt over sikkerhedshændelser i CheckMate 649 i <i>all-comers</i> APaT- populationen [27].....	75
Tabel XIII - Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i CheckMate 649, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne [27].....	76
Tabel XIV - Mønster med manglende data og fuldførelse i patienter med PD-L1 CPS $\geq 5$ fra CheckMate 649 [35].....	86
Tabel XV - Valgt model for OS analyser.....	119
Tabel XVI - Oversigt over studier ekskluderet på fuldtekstniveau .....	206

## Forkortelser

5-FU	5-fluorouracil
AE	<i>Adverse event</i>
APaT	<i>All Participants as Treated</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CAPOX	Capecitabin + oxaliplatin
CI	<i>Confidence interval</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	<i>Complete Response</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
DEGC	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
DOR	<i>Duration of Response</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>



FA	<i>Final Analysis</i>
FOLFOX	5 fluororacil + oxaliplatin + folinsyre
FP	Cisplatin + 5 fluorouracil
GEJ	<i>Gastroesophageal junction</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Interimanalyse
IA1	Interimanalyse 1
IA2	Interimanalyse 2
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IHC	Immunhistokemi
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSD	Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ, USA
MSI	<i>Microsatellite Instability</i>
MSI-H	<i>Microsatellite Instability – high</i>
NA	<i>Not Applicable</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Objektivt respons
ORR	Objektiv responsrate
OS	<i>Overall Survival</i> (samlet overlevelse)
PD-1	<i>Programmed Cell Death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Cell Death Ligand 2</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PR	<i>Partial Response</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PS	<i>Performance Status</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
Q3W	Hver 3. uge
Q6W	Hver 6. uge
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
SAE	<i>Serious adverse event</i>
SE	<i>Standard Error</i>
SOC	<i>Standard of Care</i>
SOX	S-1 + oxaliplatin
ToT	<i>Time-on-Treatment</i>
VAS	<i>Visual analogue scale</i>
XELOX	Capecitabin (Xeloda) + oxaliplatin

### Læsevejledning

Den opdaterede ansøgningskabelon fra Medicinrådet er anvendt til nærværende ansøgning. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx *tabel XI*. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv*.



# 1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	KEYTRUDA®
Generisk navn	Pembrolizumab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1 (se pkt. 5.1).
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
Dato for EU-godkendelse	23. november 2023.
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Se venligst Appendix K
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Se venligst Appendix K
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml



## 2. Oversigtstabel

Oversigt	
<b>Indikation, der er relevant for vurderingen</b>	KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platin-baseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale over-gang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
<b>Doseringsregime og administrationsform</b>	<p>Pembrolizumab 200 mg administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus i kombination med:</p> <p>CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus) eller med</p> <p>FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)</p>
<b>Valg af komparator</b>	<p>Patienter med PD-L1 CPS <math>\geq</math>1 og <math>&lt;</math>5: Kemoterapi</p> <p>Patienter med PD-L1 CPS <math>\geq</math>5: Nivolumab + kemoterapi</p>
<b>Prognose med aktuell behandling (komparator)</b>	40% (95% CI: 34; 46) af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som var påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb, var i 2022 fortsat i live 1 år efter første systemiske behandling.
<b>Type af dokumentation til den kliniske evaluering</b>	<p>Direkte sammenligning af pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi baseret på fase 3-studiet KEYNOTE-859</p> <p>Indirekte sammenligning (netværksmetaanalyse) af pembrolizumab + kemoterapi vs nivolumab + kemoterapi baseret på to fase 3-studier: KEYNOTE-859 og CheckMate 649.</p>
<b>Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)</b>	<p><b>Pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi (CPS <math>\geq</math>1 til <math>&lt;</math>5)</b></p> <p><u>Samlet overlevelse (OS)</u>: HR 0,78 (0,64; 0,95)</p> <p><u>Progressionsfri overlevelse (PFS)</u>: HR 0,78 (0,64; 0,96)</p>
<b>Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren</b>	<p><b>KEYNOTE-859 (CPS <math>\geq</math>1-populationen)</b></p> <p>Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 293 patienter (47,6%) i pembro+SOC-gruppen og i 244 (39,6%) i SOC-gruppen. I pembro+SOC-gruppen var de vigtigste alvorlige uønskede hændelser gastrointestinal sygdom, <i>general disorders</i> og infusionsreaktioner, infektioner og infestationer, stofskifte- og ernærings sygdom samt respiratorisk, torakisk og mediastinal sygdom.</p>





## Oversigt

**CheckMate 649 (all-comers)**

Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 423 patienter (54,1%) i nivo+SOC-gruppen og i 335 (43,7%) i SOC-gruppen. I nivo+SOC-gruppen var de vigtigste alvorlige uønskede hændelser gastrointestinal sygdom, neoplasmer, *general disorders* og infusionsreaktioner, blod- og lymfe-sygdomme, infektioner og infestationer samt respiratorisk, torakisk og mediastinal sygdom.

Der er ikke foretaget formelle statistiske sammenligninger på tværs af studierne. På baggrund af de rapporterede sikkerhedsdata fra de to studier er der ikke noget, der tyder på, at sikkerhedsprofilerne afviger fra den kendte sikkerhedsprofil for PD-1 inhibitorer.

**Konsekvens for  
helbredsrelateret  
livskvalitet**

Der er ikke foretaget formelle statistiske sammenligninger på tværs af studierne. Resultaterne indikerer, at patienterne har en uændret helbredsrelateret livskvalitet under behandlingsforløbene i både KEYNOTE-859 og CheckMate 649.

**Type af  
sundhedsøkonomisk  
analyse, der indsendes**

Vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, og derfor er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.

**Datakilder, der bruges  
til at modellere klinisk  
effekt**

NA

**Datakilder, der bruges  
til at modellere den  
helbredsrelaterede  
livskvalitet**

NA

**Vundne leveår**

NA

**Vundne QALY**

NA

**Inkrementelle  
omkostninger**

NA

**ICER (DKK/QALY)**

NA

**Usikkerhed forbundet  
med ICER-estimatet**

NA

**Antal egnede patienter i  
Danmark**

Incidens: 131 patienter årligt  
Prævalens: ca. 50 patienter

**Budgetkonsekvens (i år  
5)**

NA



## 3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

### 3.1 Sygdommen

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter om tumor er lokaliseret i mavesækken, mavemunden (*gastroesophageal junction*, GEJ) eller spiserøret. Tumorer i mavemunden inddeles endvidere i Siewert Type I, II og III. Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, mens adenokarcinomer oftest optræder i mavesæk og mavemund [1]. Adenokarcinomer kan også være lokaliseret i den nedre del af spiserøret, men er kun i få tilfælde at finde i den øvre del [2]. I 2022 blev der ifølge årsrapporten fra Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) registreret hhv. 264, 589 og 272 nye tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk [3]. Et opmærksomhedspunkt er, at i denne årsrapport er opgørelsesmetoden dog ændret i forhold til tidligere år, således at det, der tidligere blev klassificeret som kræft i mavemunden, nu klassificeres som adenokarcinomer i spiserøret [3].

I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af det gastrointestinale system med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [1].

Adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal optræder hyppigst hos mænd, mens alder, rygning, lav fysisk aktivitet, stråling og familiehistorik ligeledes er kendte risikofaktorer. Blandt risikofaktorer for særligt adenokarcinomer i mavemunden er reflux (spiserørsbrok) og Barretts spiserør. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [4].

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har en lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [5].

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40% (95% CI: 34; 46) i 2022 [3]. Det vil sige, at kun lidt over 1/3 af patienterne er i live 1 år efter deres diagnose med metastatisk kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund. Der er derfor et behov for behandlinger, der kan forlænge overlevelsen hos denne patientgruppe.



## 3.2 Patientpopulation

Forekomsten af adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal har siden år 2000 været let stigende i Danmark – især for mænds vedkommende [6]. Mænd udgjorde i 2022 også hovedparten af de nydiagnosticerede tilfælde; for kræft i mavemunden var ca. 80% mænd og for kræft i mavesækken var tallet ca. 60% [3]. Gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede var i 2022 72 år for begge sygdomsundergrupper [3].

**Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år**

År	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Incidens i Danmark</b>	GEJ: 635 Ventr: 236	GEJ: 628 Ventr: 222	GEJ: 627 Ventr: 227	GEJ: 655 Ventr: 224	GEJ: 589 Ventr: 272
<b>Nydiagnosticeret GEJ og ventrikel - alle stadier [7, 8]</b>	Total: 871	Total: 850	Total: 854	Total: 879	Total: 861
<b>Prævalens i Danmark</b>	2.265	2.374	2.531	NA	NA
<b>Stomach cancer – alle stadier [6]</b>					
<b>Global prævalens *</b>	NA	NA	NA	NA	NA

\* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

I tabellen herover ses tal for incidensen af kræft i mavesæk eller mavemund i alle stadier i Danmark i 5-årsperioden 2018-2022. Tallene for prævalens stammer fra Nordcan. Betegnelsen 'stomach cancer' dækker over kræft i mavesæk og mavemund. De angivne tal er summen af prævalens hos hhv. mænd og kvinder og på tværs af alle stadier.

Den relevante population for denne ansøgning er patienter med fremskreden (lokalavanceret, ikke-resektabel eller metatstatisk) Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med Programmed cell Death-1 Ligand (PD-L1) Combined Positive Score (CPS)  $\geq 1$ .

Ifølge årsrapporten fra DEGC var der i 2022 161 og 67 patienter med kræft i hhv. mavemund eller mavesæk, der ikke blev resekeret, men fik medicinsk eller anden onkologisk behandling, svarende til 228 i alt [3]. Heraf antager vi, at 80% er HER2-negative [9]. På baggrund af studiet antager vi desuden, at ca. 80% har PD-L1 CPS  $\geq 1$  [10]. Endelig forventes det, at 10% af patienterne er uegnede til immun-onkologisk behandling pga. dårlig performance status eller komorbiditeter [11]. Baseret på disse tal forventer vi, at der vil være ca. 131 nye patienter årligt, der kandiderer til behandlingen.

Prævalensen af fremskreden kræft i mavesæk og mavemund forventes qua den begrænsede 1-års overlevelse at være markant lavere end den samlede prævalens på tværs af alle stadier. Et skøn baseret på incidensen og den mediane overlevelse med nuværende standardbehandling er, at ca. 50 prævalente patienter potentielt vil være kandidater til behandlingen.



**Tabel 2. Estimerer for antallet af patienter, der er egnede til behandling**

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	131	131	131	131	131

### 3.3 Nuværende behandlingstilbud

Komplet resektion er eneste behandling, der har kurativt sigte og kan tilbydes nogle patienter med lokaliseret sygdom. I tilfælde af non-kurabel sygdom kan palliativ resektion være indiceret, hvis patienten har mekanisk obstruktion, blødning eller perforation [12]. Førstelinjebehandling af ikke-kurabel eller fremskreden sygdom er systemisk kemoterapi. DEGC har i deres kliniske retningslinje 'Onkologisk behandling af ikke-kurabelt adenokarcinom i esophagus og ventrikel ver. 2.0' fra januar 2023 anbefalet, at 'alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1 score (CPS), MMR-status og HER2-status før behandling' [1].

En lille andel af patienterne, nemlig dem med GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS  $\geq 10$  kan allerede i dag behandles med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, idet både det videnskabelige selskab [1] og Medicinrådet [13] har anbefalet

- *Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus eller GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS  $\geq 10$  (1b, A)*

Der er kun et minimalt overlap mellem de patienter, der opfylder disse karakteristika, og målpopulationen for ansøgningen her, og vi vil derfor se bort fra denne mulighed i resten af ansøgningen.

Følgende er standardbehandling til patienter med HER2-negative adenokarcinomer og PD-L1 CPS  $\geq 5$ , i det denne kombination ligeledes er anbefalet af både det videnskabelige selskab [1] og Medicinrådet [11]:

- *Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel og PD-L1 CPS  $\geq 5$  (1b, A)*

Patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$  behandles jf det videnskabelige selskab [1] med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi

- *Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til behandlingsegne patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Tre-stof-*



*behandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i PS 0-1 (1a, A)*

Ved progression under eller efter 1. linje behandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling. Følgende regimer er anbefalet af det videnskabelige selskab [1]:

- *Irinotecan monoterapi*
- *Docetaxel eller paclitaxel monoterapi*

#### Prognose med nuværende behandling i Danmark

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40% (95% CI: 34; 46) i 2022 [3].

### 3.4 Intervention

Interventionen er pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Kemoterapien udgøres af regimerne FP (5-fluorouracil + cisplatin) eller CAPOX (capecitabin + oxaliplatin). De enkelte lægemiddelstoffer er beskrevet i tabellerne herunder.

Pembrolizumab er et antistof, der binder til *Programmed cell Death-1* (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponset, inklusiv anti-tumorresponset, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. PD-L1 og PD-L2 er udtrykt på *antigen presenting cells* og kan udtrykkes af tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Protokollen for KEYNOTE-859 er publiceret og kan bruges som reference til protokolrelaterede informationer [14].

Overzicht over interventionen	Pembrolizumab
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	200 mg iv administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus. Pembrolizumab blev administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model</b>	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.



Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
(herunder relativ dosisintensitet)	
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift. behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.  I dansk klinisk praksis behandles i maksimalt to år.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].  Der skal under infusionen monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> ). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Der skal testes for både PD-L1 og HER2. Begge test er allerede indført i dansk klinisk praksis jf. DEGCs guideline [1].
Pakningsstørrelse(r)	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

Oversigt over interventionen	5-fluorouracil
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	'Fluorouracil er indiceret til behandling af fremskreden mavekræft' [15].
Administrationsform	injektions- og infusionsvæske, opl.
Dosering	800 mg/m <sup>2</sup> 5-fluorouracil (5-FU) administreret på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus. 5-FU gives som en kontinuerlig intravenøs infusion over 120 timer.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten



	var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	<p>Investigatorer blev adviseret til at oplyse deltagerne, der fik 5-FU, om den øgede risiko for fotosensitivitet i forbindelse med behandling med 5-FU og deltagerne blev opfordret til at beskytte sig mod solens stråler.</p> <p>Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [14].</p> <p>Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.</p>
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	10 ml, 50 ml og 100 ml injektions- og infusionsvæske, opl. a 50 mg/ml

<b>Oversigt over interventionen</b>	<b>Cisplatin</b>
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	Cisplatin er ikke formelt indiceret til indikationen, men til adskillige andre metastaserende karcinomer og cancer-typer [16]. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	<p>80 mg/m<sup>2</sup> cisplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus.</p> <p>Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion over 60 eller 120 minutter per investigators standardpraksis.</p>
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	<p>Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [14].</p> <p>Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.</p>
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej



<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml
-----------------------------	---

<b>Oversigt over interventionen</b>	<b>Capecitabin</b>
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	'Capecitabin er indiceret til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft i kombination med et platinbaseret regime' [17].
<b>Administrationsform</b>	filmoverturkede tabletter
<b>Dosering</b>	1.000 mg/m <sup>2</sup> capecitabin administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Investigatorer blev adviseret om at oplyse deltagerne, der får capecitabin, om den øgede risiko for fotosensitivitet i forbindelse med behandling med capecitabin og deltagerne blev opfordret til at beskytte sig mod solens stråler. Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [14].
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	60 stk filmoverturkede tabletter a 150 mg 60 stk filmoverturkede tabletter a 300 mg 60 stk og 120 stk filmoverturkede tabletter a 500 mg

<b>Oversigt over interventionen</b>	<b>Oxaliplatin</b>
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	Oxaliplatin er ikke formelt indiceret til indikationen [18]. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus. Oxaliplatin blev givet som en intravenøs infusion over 60 eller 120 minutter per investigators standardpraksis.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.





<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [14]. Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	10 ml, 20 ml og 40 ml konc.t.inf.væsk.opl a 5 mg/ml

### 3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab i kombination med kemoterapi anbefales til denne indikation, vil lægemidlet indgå som et supplement til den nuværende standardbehandling; platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi eller nivolumab i kombination med kemoterapi. Det forventes ikke, at 2. linjebehandlingen ændres, hvis pembrolizumab anbefales.

Brugen af pembrolizumab til denne indikation forudsætter som før nævnt, at der testes for både PD-L1 og HER2. Begge test er immunhistokemiske og udføres allerede rutinemæssigt i dag på alle biopsier af adenokarcinomer, hvilket er beskrevet i de Kliniske retningslinjer for "Esophagus- og ventrikelcancer – Patologi, diagnostiske metoder og stadieinddeling [19]. En evt. anbefaling af pembrolizumab vil derfor ikke medføre ændringer for så vidt angår test.



### 3.5 Valg af komparator(er)

Komparatorne er platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi i form af enten CAPOX eller FP, som beskrevet i KEYNOTE-859 [14] eller nivolumab i kombination med kemoterapi i form af enten CAPOX (XELOX) eller FOLFOX, som beskrevet i CheckMate 649 [20].

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Nivolumab
ATC-kode	L01FF01
Virkningsmekanisme	Nivolumab er ligesom pembrolizumab en PD-1 hæmmer, der binder til <i>Programmed cell Death-1</i> (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	240 mg nivolumab doseret iv på dag 1 af hver 2-ugers cyklus eller 360 mg nivolumab doseret iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Nivolumab blev givet i maksimalt to år.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Der skal testes for både PD-L1 og HER2. Begge test er allerede indført i dansk klinisk praksis jf. DEGCs guideline [1].
Pakningsstørrelse(r)	4 ml, 10 ml, 12 ml og 24 ml konc.t.inf.væsk.opl a 10 mg/ml



Oversigt over komparator	
Generisk navn	5-fluorouracil
ATC-kode	L01BC02
Virkningsmekanisme	Cytostatikum. Antimetabolit.  Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
Administrationsform	injektions- og infusionsvæske, opl.
Dosering	400 mg/m <sup>2</sup> 5-fluorouracil (5-FU) administreret iv på dag 1 og 1.200 mg/m <sup>2</sup> 5-FU administreret iv på dag 1-2 af hver 2-ugers cyklus.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Nej
Pakningsstørrelse(r)	10 ml, 50 ml og 100 ml injektions- og infusionsvæske, opl. a 50 mg/ml



Oversigt over komparator	
<b>Generisk navn</b>	Capecitabin
<b>ATC-kode</b>	L01BC06
<b>Virkningsmekanisme</b>	Cytostatikum. Antimetabolit.  Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
<b>Administrationsform</b>	filmovertukne tabletter
<b>Dosering</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> capecitabin administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	60 stk filmovertukne tabletter a 150 mg  60 stk filmovertukne tabletter a 300 mg  60 stk og 120 stk filmovertukne tabletter a 500 mg



Oversigt over komparator	
Generisk navn	Oxaliplatin
ATC-kode	L01XA03
Virkningsmekanisme	<p>Cytostatikum med alkylende virkning.</p> <p>Alkylende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbelt brud på DNA-strengen og celledød.</p>
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	85 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin administreret iv på dag 1 af hver 2-ugers cyklus eller 130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin administreret iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Nej
Pakningsstørrelse(r)	10 ml, 20 ml og 40 ml konc.t.inf.væsk.opl a 5 mg/ml



Oversigt over komparator	
Generisk navn	calciumfolinat
ATC-kode	V03AF03
Virkningsmekanisme	B-vitamin, antidot til folsyreantagonister
Administrationsform	injektions- og infusionsvæske, opl.
Dosering	400 mg/m <sup>2</sup> administreret iv på dag 1 af hver 2-ugers cyklus.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Nej
Pakningsstørrelse(r)	1 eller 10 x 10ml, 35 ml og 100 ml injektions- og infusionsvæske, opl a 10 mg/ml

### 3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Nivolumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør og PD-L1 CPS  $\geq$ 5 er vurderet af Medicinrådet og anbefalet 27. oktober 2022 [11] og er således vurderet at være omkostningseffektiv.

### 3.7 Relevante effektmål

#### 3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi samlet overlevelse (*overall survival, OS*), progressionsfri overlevelse (*progression-free survival, PFS*) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) som endepunkter for effekten af pembrolizumab + kemoterapi. Vi anvender OS og PFS i de statistiske sammenligninger og beskriver resultaterne vedr. livskvalitet deskriptivt. Alle er



veletablerede endepunkter i vurderinger af lægemidler til behandling af avanceret kræft, og er anvendt i samtlige af Medicinrådets vurderinger af lægemidler til kræft i den øvre gastrointestinalkanal [11].

OS er i registreringsstudiet bag denne indikationsudvidelse, KEYNOTE-859, defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Patienter, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling blev fulgt op telefonisk hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først. Deltagere, som fortsat var i live på tidspunktet for analysen, blev censoreret på datoen for seneste kontakt.

PFS er et kombineret endepunkt, i KEYNOTE-859 defineret som tiden fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der opstod først. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre for antal events, både samlet og for hhv. død og progression. Progression blev defineret per RECIST1.1 [21] og vurderet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR). Der blev anvendt *Computed Tomography* (CT) scanning eller, hvis CT var kontraindiceret, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Den initiale scanning blev foretaget max. 28 dage før randomisering. Den første scanning til vurdering af behandlingseffekten fandt sted 6 uger efter randomisering, og efterfølgende scanninger blev foretaget hver 6. uge (eller oftere hvis det var klinisk indiceret), og indtil enten sygdomsprogression var bekræftet ved BICR, indtil påbegyndelse af ny onkologisk behandling, indtil tilbagekaldelse af samtykke eller indtil død. Der blev censoreret efter reglerne, som fremgår af Tabel I.

**Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i KEYNOTE-859**

Situation	Primære analyse
Sygdomsprogression eller død dokumenteret efter $\leq 1$ manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	Progredieret på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.
Sygdomsprogression eller død dokumenteret umiddelbart efter $\geq 2$ på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for $\geq 2$ på hinanden følgende manglende sygdomsvurdering og ny kræftbehandling, hvis tilfældet.
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [22]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: *mobility*, *self-care*, *usual activities*, *pain/discomfort* og *anxiety/depression*. Hver dimension er scoreet på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. Dette instrument har været anvendt i vid udstrækning i kliniske studier indenfor kræft, og publicerede data fra disse studier bekræfter instrumentets validitet og pålidelighed [23]. EQ-5D-5L blev i



KEYNOTE-859 anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias.

I tabellen herunder er de relevante effektmål fra studiet og deres definitioner listet.

**Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen**

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>Samlet overlevelse (OS)</b>	Den mediane opfølgningstid var i CPS $\geq$ 1 subgruppen 13,0 måneder (range: 0,2 – 45,9 måneder) i pembro+SOC-gruppen og 11,5 måneder (range: 0,1 – 45,5 måneder) i SOC-gruppen.	Tid fra randomisering til død af enhver årsag.	Patienter der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling blev fulgt op med henblik på OS status hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først.
<b>Progressions-fri overlevelse (PFS)</b>	Den mediane opfølgningstid i KN859 var i CPS $\geq$ 1 subgruppen 13,0 måneder (range: 0,2 – 45,9 måneder) i pembro+SOC-gruppen og 11,5 måneder (range: 0,1 – 45,5 måneder) i SOC-gruppen.	Tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der kom først.	Vurderet ved CT scanning eller MRI hver 6. uge. Progression vurderet per RECIST1.1 ved BICR.
<b>Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)</b>	Spørgeskemaet er udfyldt elektronisk før administration af lægemidler ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus, ved besøget i forbindelse med afslutning af behandling, samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling (+/- 7 dage).	EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression.	Vurderet ved EQ-VAS, en visuel analog skala, der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værste og det bedst tænkelige helbred).

\* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

BICR = Blinded Independent Central Review, CT = Computerized Tomography, RECIST1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, EQ-5D-5L = 5-level EQ-5D





## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.

### 4.1 Modelstruktur

NA

### 4.2 Modelkarakteristika

NA

**Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model**

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
-----------------	-------------	-------------

---



## 5. Oversigt over litteratur

Til sammenligningen af pembrolizumab + kemoterapi med kemoterapi alene til subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$  anvender vi resultaterne fra KEYNOTE-859.

Til sammenligningen af pembrolizumab + kemoterapi med nivolumab + kemoterapi til subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$  har vi foretaget en systematisk litteratursøgning, da der ikke findes et relevant *head-to-head* studie. Se venligst Appendix H for detaljer.

### 5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Ansøgningen og den kliniske vurdering baserer sig på data fra to randomiserede fase 3-studier, der er identificeret via den systematiske litteratursøgning [24].

- KEYNOTE-859
- CheckMate 649

KEYNOTE-859 belyser effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til tidligere ubehandlede patienter med fremskreden HER2-negative adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund, og CheckMate-649 belyser effekt og sikkerhed af nivolumab i kombination med kemoterapi til samme population. Udover fire relevante artikler [10, 20, 26, 27] og to abstracts [28] [29] er også EPARen for både KEYNOTE-859 [30] og CheckMate 649 [31] anvendt. Protokollerne for KEYNOTE-859 og CheckMate 649 kan findes som supplerende materiale [14, 25] til de respektive artikler. Til brug for enkelte besvarelser er der brugt fortrolige *data on file* for KEYNOTE-859 [32]. Endelig benyttes også en fortrolig netværksmetaanalyse af resultaterne for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$  [24]. I Tabel 5 ses de relevante referencer.



Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Rha S Y et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2023; 24: 1181-95 [10]	KEYNOTE-859	NCT03675737	Start: 08/11/2018 Estimeret slutdato: 28/09/2024 Data cut-off: 03/10/2022	Pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi for CPS 1-5 populationen.  Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq 5$ populationen.
European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 12 Oct 2023 (KEYNOTE-859) EMA/CHMP/345236/2023. 2023. [30]	KEYNOTE-859	NCT03675737	Start: 08/11/2018 Estimeret slutdato: 28/09/2024 Data cut-off: 03/10/2022	Pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi for CPS 1-5 populationen.  Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq 5$ populationen.
Lowery MA, et al.: 1516P Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. <i>Annals of Oncology</i> . 2023. 34. S854-S855. 10.1016/j.annonc.2023.09.1429. [33]	KEYNOTE-859	NCT03675737	Start: 08/11/2018 Estimeret slutdato: 28/09/2024 Data cut-off: 03/10/2022	Pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi for CPS 1-5 populationen.  Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq 5$ populationen.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Janjigian Y Y et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 398:27-40 [20]	CheckMate 649	NCT02872116	Studiestart: 12/10/2016 Estimeret slutdato: 31/05/2024 Data cut-off: 27/05/2020	Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq$ 5 populationen.
Shitara K et al: Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-esophageal cancer. Nature 2022; 603: 942–8 [26]	CheckMate 649	NCT02872116	Studiestart: 12/10/2016 Estimeret slutdato: 31/05/2024 Data cut-off: 27/05/2021	Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq$ 5 populationen.
Janjigian YY, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(4_suppl):291-291. doi:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.291 [29]	CheckMate 649	NCT02872116	Studiestart: 12/10/2016 Estimeret slutdato: 31/05/2024 Data cut-off: 31/05/2022	Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq$ 5 populationen.
Moehler M et al: Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced	CheckMate 649	NCT02872116	Studiestart: 12/10/2016	Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq$ 5 populationen.



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. J Clin Oncol, 2023. 41(35): p. 5388-5399			Estimeret slutdato: 31/05/2024 Data cut-off: 27/05/2021	
European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 16 Sep 2021 (CheckMate 649), Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021 [31].	CheckMate 649	NCT02872116	Studiestart: 12/10/2016 Estimeret slutdato: 31/05/2024 Data cut-off: 27/05/2021	Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi for CPS $\geq$ 5 populationen.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

## 5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

NA

Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/disutility-værdi	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
--	---------------------------------	--



### 5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

NA

**Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model**

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
--	---------------	-----------------------	---

---



## 6. Effekt

### 6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med HER2-negative adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund og med PD-L1 CPS $\geq 1$

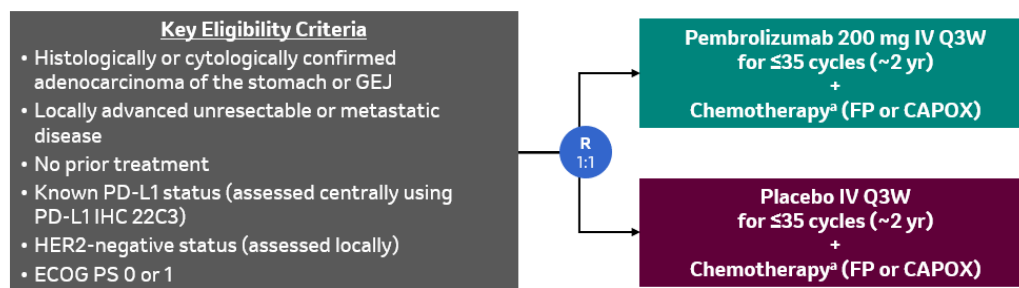
#### 6.1.1 Relevante studier

Nedenfor gennemgår vi de to studier, KEYNOTE-859 og CheckMate 649.

##### KEYNOTE-859

KEYNOTE-859 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

Se Figure 1 for en oversigt over studiedesignet.



**Figure 1 – Studiedesign KEYNOTE-859**

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter  $\geq 18$  år med en cytologisk eller histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller mavemund. Patienterne havde desuden en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1 og adækvat organfunktion. Eksklusionskriterierne var bl.a. tidligere behandling for lokalt avanceret, ikke-resektabel eller metastatisk kræft i mavesæk eller mavemund, stor operation, åben biopsi eller signifikant traumatisk skade indenfor de sidste 28 dage inden randomisering, stråleterapi indenfor 14 dage inden randomisering eller anden kræftsygdom, der var progredieret eller havde krævet aktiv behandling indenfor de sidste fem år. For en fuld liste af in- og eksklusionskriterier se Appendix A.

Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + investigators valg af FP eller CAPOX eller placebo + investigators valg af FP eller CAPOX (Figure 1). Interventionsgruppen, der blev behandlet med pembrolizumab + *standard-of-care* (SOC), kaldes pembrolizumab+SOC-gruppen gennem resten af ansøgningen. Kontrolgruppen, der blev behandlet med SOC, kaldes SOC-gruppen igennem resten af ansøgningen.

Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Tildeling af henholdsvis pembrolizumab eller placebo skete trippel-maskeret. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Vesteuropa, Israel, Nordamerika og Australien vs. Asien vs. resten af verden), PD-L1 status baseret på CPS (positiv [CPS  $\geq 1$ ] vs. negativ [CPS  $< 1$ ]) og kemoterapi-regime (FP vs. CAPOX).



Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift. behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling. Cis- eller oxaliplatinbehandling kunne dog begrænses til 6 cykli.

Patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen med stabil sygdom eller bedre kunne i en anden, efterfølgende fase modtage op til 17 ekstra doser af pembrolizumab (ca. 1 års behandling), hvis deres sygdom progredierede, mens de var ude af behandlingen, og de samtidig opfyldte visse præ-specificerede kriterier. Respons på behandling, progression eller død i denne anden fase af studiet indgår ikke i analysen af PFS, men død indgår i analysen af OS.

Patienternes HER2-ekspression blev testet lokalt ved brug af immunohistokemi. Bestemmelse af PD-L1-ekspression blev foretaget immunhistokemisk af et centralt laboratorium ved brug af 22C3 pharmDx assay (Agilent technologies, CA, USA) og målt ved CPS.

Det primære effektmål i studiet var OS. De sekundære effektmål var PFS vurderet af BICR, Objektiv Respons Rate (ORR) og varighed af respons (*Duration Of Response* (DOR) – alle per RECIST1.1.

Studiet blev påbegyndt i november 2018 og er estimeret til at slutte i september 2024. Den estimerede tid fra første patient blev inkluderet i studiet til den endelige OS-analyse er ~54 måneder, og studiet er planlagt til at inkludere omkring 1.542 patienter med 771 patienter i hver behandlingsarm.

Ifølge protokollen er der i alt planlagt én interimanalyse samt én endelig analyse. Data i denne ansøgning er fra interimanalysen, der havde database *cut-off* d. 3. oktober 2022. EMA godkendelsen er også baseret på data fra denne interimanalyse (se Tabel II).

**Tabel II – Færdiggjorte protokol-specificerede analyser i KEYNOTE-859**

Interim analyse	Endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid [range]
IA	ORR, PFS og OS	Når ~ 403 OS hændelser har fundet sted i CPS $\geq 10$ populationen og ~12 måneder efter den sidste deltager er blevet randomiseret.	Den endelige effektanalyse af ORR samt PFS i CPS $\geq 10$ , i CPS $\geq 1$ og i alle patienter.  Interim analyse af OS i CPS $\geq 10$ , i CPS $\geq 1$ og i alle patienter.	3. oktober 2022	Den mediane opfølgningstid i CPS $\geq 1$ subgruppen var 13,0 mdr. (range: 0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (range: 0,1-45,5) i SOC-gruppen.

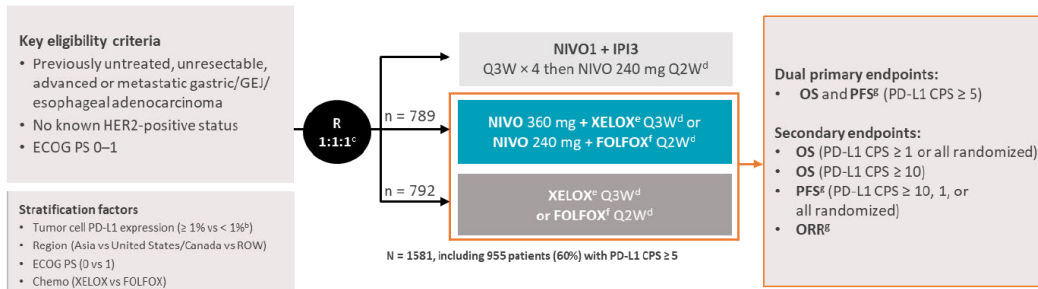
\*Opfølgningstiden er defineret som tiden fra randomisering til dato for død eller dato for database *cut-off*





## CheckMate 649

CheckMate 649 er et internationalt, multicenter, randomiseret, ublindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af nivolumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. Se Figure 3 for en oversigt over studiedesignet.



<sup>a</sup>ClinicalTrials.gov number, NCT02872116; <sup>b</sup>< 1% includes indeterminate tumour cell PD-L1 expression; determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); <sup>c</sup>After NIVO + chemo arm was added and before new patient enrollment in the NIVO1+IPI3 group was closed; <sup>d</sup>Until documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + chemo), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years; <sup>e</sup>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> orally twice daily (days 1–14); <sup>f</sup>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, and FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV (day 1) and FU 1200 mg/m<sup>2</sup> IV daily (days 1–2); <sup>g</sup>BICR assessed

Abbreviations: CPS: combined positive score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX: leucovorin calcium plus fluorouracil plus oxaliplatin; GEJ: gastroesophageal junction; IPI: ipilimumab; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed cell death 1; PFS: progression-free survival; PS: performance status; Q2W: every two weeks; Q3W: every three weeks; ROW: rest of the world; XELOX: capecitabine plus oxaliplatin.

Source: (Janjigian 2021b)

**Figure 2 – Studiedesign CheckMate 649**

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter  $\geq 18$  år med en histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. (Neo-)adjuverende kemoterapi, radioterapi eller kemo-radioterapi mere end 6 måneder før randomisering var tilladt. Patienterne havde desuden en ECOG PS score på 0 eller 1 og adækvat organfunktion. Eksklusionskriterierne var bl.a. kendt HER2-positiv status, ubehandlede hjernemetastaser, perifær neuropati, aktiv kendt eller formodet autoimmun sygdom, hepatitis B eller C, HIV og AIDS. For en fuld liste af in- og eksklusionskriterier se Appendix A.

Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage nivolumab + ipilimumab + investigators valg af FOLFOX eller CAPOX eller nivolumab + investigators valg af FOLFOX eller CAPOX eller placebo + investigators valg af FOLFOX eller CAPOX (Figure 3). Studiearmen, der inkluderer ipilimumab er ikke relevant i denne sammenhæng, og indgår ikke i denne ansøgning. Interventionsgruppen, der blev behandlet med nivolumab + SOC, kaldes nivolumab+SOC-gruppen gennem resten af ansøgningen. Kontrolgruppen, der blev behandlet med SOC, kaldes SOC(nivo)-gruppen igennem resten af ansøgningen.

Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *web response* system. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Asien vs. USA og Canada vs. resten af verden), PD-L1 status baseret på tumorceller ( $\geq 1$  vs.  $< 1$  eller ubestemmelig) og kemoterapi-regime (FOLFOX vs. CAPOX).

Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Nivolumab blev givet i maksimalt to år. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder. I nivolumab+SOC-gruppen var det tilladt at fortsætte behandling efter initial sygdomsprogression per RECIST1.1 baseret på investigators vurdering. Som for KEYNOTE-859 må vi antage, at respons på behandling, progression



eller død i denne anden fase af studiet ikke indgår i analysen af PFS, mens død må antages at indgå i analysen af OS.

HER2-testning og kendt HER2-status var ikke et krav for inklusion i studiet, men patienterne med en kendt HER2 positiv status var ekskluderet.

Bestemmelse af PD-L1-ekspression blev foretaget immunhistokemisk af et centralt laboratorium ved brug af 28-8 pharmDx assay (Agilent Technologies (tidligere DAKO), CA, USA) og målt ved CPS.

De primære effektmål var OS og PFS ved BICR per RECIST1.1 i CPS  $\geq 5$  subgruppen. De sekundære effektmål var OS i CPS  $\geq 1$  subgruppen og i alle randomiserede patienter (hierarkisk testet).

Yderligere sekundære endepunkter, der ikke formelt blev testet, var OS i CPS  $\geq 10$  subgruppen, PFS (per BICR) i CPS  $\geq 1$  og CPS  $\geq 10$  subgrupperne samt i alle randomiserede patienter, ORR (per BICR) i CPS  $\geq 1$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  subgrupper samt i alle randomiserede patienter.

Studiet blev påbegyndt i oktober 2016 og er estimeret til at slutte i maj 2024. Studiet var designet til at foretage den endelige PFS-analyse samt en interimanalyse af OS ved minimum 12 måneders opfølgningstid, og den endelige OS-analyse ved minimum 24 måneders opfølgningstid – se Tabel IV. Der blev desuden foretaget en opfølgende analyse med 3 års opfølgningstid og data cut-off 31. maj 2022.

**Tabel III – Færdiggjorte protokol-specificerede analyser for CheckMate-649**

Interim analyse	Endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid [range]
IA	PFS og OS	Efter minimum 12 måneders opfølgningstid	Endelig analyse af PFS i alle randomiserede patienter med PD-L1 CPS $\geq 5$ , interimanalyse af OS i PD-L1 CPS $\geq 5$	27. maj 2020	Median opfølgningstid hos patienter med PD-L1 CPS $\geq 5$ 13,57 måneder i nivo+SOC-gruppen og 10,66 måneder i SOC-gruppen. I <i>all-comers</i> populationen var den mediane opfølgningstid 13,1 mdr. (range: 0,1–37,5 mdr) for nivo+SOC-gruppen og 11,1 mdr. for SOC-gruppen (range: 0–36,6 mdr)
FA	OS	Efter minimum 24 måneders opfølgningstid	Endelig analyse af OS	27. maj 2021	Minimum 24 måneders opfølgningstid



**Table 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen**

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants with HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric or gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859)  NCT03675737  (clinicaltrials.gov)  [10, 30, 32]	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolle ret, fase 3-studie	Start: 2018-11-08  Estimeret slutdato: 2024-09-28	Patienter med HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund  På baggrund af EMA indikationen rapporterer vi i ansøgningen data fra den PD-L1 positive (CPS $\geq 1$ ) population.	<b>Pembrolizumab</b> 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Kemoterapiregimer</b> <b>FP</b> Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 300 mg/m <sup>2</sup> /dag iv på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus  <b>ELLER</b> <b>CAPOX</b> Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus	<b>Placebo</b> Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Kemoterapiregimer</b> <b>FP</b> Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 300 mg/m <sup>2</sup> /dag iv på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus  <b>ELLER</b> <b>CAPOX</b> Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus	<b>Primære effekt mål</b>  <b>Samlet overlevelse (OS)</b> – patienter der oplever sygdomsprogression eller starter ny onkologisk behandling følges op med telefonopkald hver 12 uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.  OS-data er fra den eneste interimanalyse (database <i>cut-off</i> 3. oktober 2022), hvor den mediane opfølgningstid i CPS $\geq 1$ subgruppen var 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i SOC-gruppen.  <b>Sekundære effekt mål</b>  <b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR indtil verificeret sygdomsprogression, start på ny onkologisk behandling, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.  Samme opfølgingsperiode som for OS  <b>Objektiv responsrate (ORR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.  <b>Duration of response (DOR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
						<p><b>Uønskede hændelser (AE)</b></p> <p><b>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</b> - der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser).</p> <p>Sikkerhedsdata er fra den eneste interimanalyse (database <i>cut-off</i> 3. oktober 2022), hvor den mediane opfølgningstid i CPS<math>\geq</math>1 subgruppen var 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i SOC-gruppen.</p> <p><b><u>Eksploratoriske effekt mål</u></b></p> <p><b>EQ-5D-5L</b> - alle PRO-data rapporteres elektronisk ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus, ved besøget ifm afslutning af behandling, samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling (+/- 7 dage).</p> <p>PRO-data er fra den eneste interimanalyse (database <i>cut-off</i> 3. oktober 2022), hvor den mediane opfølgningstid i CPS<math>\geq</math>1 subgruppen var 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i SOC-gruppen.</p> <p><b>EORTC-QLQ C30 og EORTC QLQ-STO22 (gastric cancer module).</b> Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination With Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer NCT02872116 [20, 26, 27, 29, 31]	Internationalt, randomized, multicenter, open-label, placebokontrolle ret, fase 3 studie	Studiestart : 12-10-2016 Estimeret slutdato: 31-05-2024	Patienter med HER2-negativ adenokarcinom i spiserør, mavesæk eller mavemund	<p><b>Nivolumab</b></p> <p>360 mg iv hver 3. uge hvis kombineret med CAPOX/XELOX eller 240 mg hver 2. uge hvis kombineret med FOLFOX</p> <p><b>Kemoterapiregimer</b></p> <p><b>FOLFOX</b></p> <p>Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> dag 1 iv på dag 1 og 1200 mg/m<sup>2</sup> iv over 24 timer på dag 1-2 og oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 af hver anden uge.</p> <p><b>ELLER</b></p> <p><b>XELOX/CAPOX</b></p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p>Saltvand iv på dag 1 af hver 3- eller 2-ugers cyklus</p> <p><b>Kemoterapiregimer</b></p> <p><b>FOLFOX</b></p> <p>Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> dag 1 iv på dag 1 og 1200 mg/m<sup>2</sup> iv over 24 timer på dag 1-2 og oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 af hver anden uge.</p> <p><b>ELLER</b></p> <p><b>XELOX/CAPOX</b></p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus</p>	<p><u><b>Primære effektmål</b></u></p> <p><b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR indtil verificeret sygdomsprogression, start på ny onkologisk behandling, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.</p> <p><b>Samlet overlevelse (OS)</b> – patienter der oplever sygdomsprogression eller starter ny onkologisk behandling følges op med telefonopkald hver 12 uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.</p> <p>Ved det første database <i>cut-off</i> maj 2020 var median opfølgningstid hos patienter med PD-L1 CPS<math>\geq</math>5 13,57 måneder i nivo+SOC-gruppen og 10,66 måneder i SOC-gruppen. I <i>all-comers</i> populationen var den mediane opfølgningstid 13,1 mdr. (0,1–37,5) for nivo+SOC-gruppen og 11,1 mdr. for SOC-gruppen (0–36,6). Minimum follow-up var 12,1 mdr.</p> <p>Ved det andet database <i>cut-off</i> maj 2021 var minimum follow up 24 mdr.</p> <p><u><b>Sekundære effektmål</b></u></p> <p><b>Objektiv responsrate (ORR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
				mg/m <sup>2</sup> oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus		<p><b>Duration of response (DOR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p><b>Uønskede hændelser (AE)</b></p> <p><b>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</b> - Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet. I opfølgingsfasen efter endt behandling monitoreres for uønskede hændelser på opfølgingsbesøg 1 (30 dage efter sidste dosis) og ved opfølgingsbesøg 2 (84 dage efter opfølgingsbesøg 1).</p> <p><b>Eksploratoriske effektmål</b></p> <p><b>EQ-5D-3L</b> - Alle PRO-data rapporteres i behandlingsfasen hver 6. uge (+/- 3 dage) fra cyklus 1 dag 1. I opfølgingsfasen rapporteres PRO på opfølgingsbesøg 1 (30 dage efter sidste dosis), opfølgingsbesøg 2 (84 dage efter opfølgingsbesøg 1) og derefter hver 3 mdr enten ved telefonisk kontakt eller besøg.</p> <p>PRO-data er fra database <i>cut-off</i> i maj 2021.</p> <p><b>FACT-Ga inkl. GaCS og FACT-G7.</b> Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



### 6.1.2 Sammenlignelighed af studier

De to studier KEYNOTE-859 og CheckMate 649 har sammenligneligt studiedesign, da de begge er multinationale, multicenter fase 3- studier. Der er dog også små forskelle: KEYNOTE-859 er dobbeltblindet, mens CheckMate 649 er ublindt. Begge studier inkluderer patienter med adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund, mens CheckMate 649 også inkluderer adenokarcinomer i spiserøret (13%). Det forventes ikke, at denne forskel i tumorloaktion har betydning for den komparative analyse. Fra CheckMate 649 data ses det, at den mediane samlede overlevelse er sammenlignelig mellem patienter med adenokarcinom lokaliseret i henholdsvis spiserør, mavemund og mavesæk. Desuden viste en *post hoc* eksploratorisk interaktionsanalyse, at behandlingens effekt var uafhængig af tumorlokation [25]. Det er også vist i en tidligere analyse af 1775 patienter fra 4 randomiserede kliniske studier, at tumorlokationen er uden betydning for responsrate, overlevelse og sikkerhed ved kemoterapibehandling til patienter med adenokarcinomer i spiserør, mavemund og mavesæk [34]. Vi kan dermed antage, at patienter med adenokarcinom i henholdsvis spiserør, mavemund og mavesæk har en sammenlignelig prognose, og at de har samme effekt af behandling med PD-1-inhibitor samt kemoterapi. Med hensyn til gruppestørrelse, så inkluderer KEYNOTE-859 og CheckMate 649 gruppestørrelser i intervallet 789 – 792 patienter. Det er værd at bemærke, at KEYNOTE-859 udelukkende inkluderede HER2-negative patienter, mens CheckMate 649 ekskluderede patienter med kendt HER2-positiv status. Det betyder, at for 40,7% af patienterne i CheckMate 649 var HER2-status ukendt, og hvor det ikke vides om HER2 var positiv eller negativ [31]. I CheckMate 649 var PD-L1 ekspressionsniveauet målt med Agilent PD-L1 immunohistokemiske (IHC) 28-8 pharmDx assay, mens Agilent IHC 22C3 pharmDx assay blev anvendt i KEYNOTE-859.

De to studier inkluderede generelt sammenlignelige patientpopulationer, hvilket er beskrevet i underpunkterne herunder:

- **Alder:** Studierne evaluerede patienter i samme alder. Patienternes mediane alder var 62 år i KEYNOTE-859 og 62,5 år i CheckMate 649.
- **Køn:** Kønsfordelingen var også ens på tværs af de inkluderede studier, hvor størstedelen af patienterne var mænd (70,4% i KEYNOTE-859 og 71% i CheckMate 649).
- **Race/etnicitet:** Race-/etnicitetsfordelingen var også den samme på tværs af de inkluderede studier. Begge studier omfattede en højere andel af kaukasiske patienter (55,5% i KEYNOTE-859 og 68% i CheckMate-649) efterfulgt af asiatiske patienter (32,5% i KEYNOTE-859 og 24,5% i CheckMate 649). Andelen af sorte/*African American* patienter var lav i begge undersøgelser (1% i både KEYNOTE-859 og CheckMate 649).
- **ECOG performance score:** ECOG performance score-fordelingen var også den samme på tværs af de inkluderede studier. Begge studier omfattede en højere andel af patienter med ECOG PS 1 end med PS 0 (63,5% i KEYNOTE-859 og 58,5% i CheckMate 649).
- **Sygdomsstadie:** Studierne evaluerede en overvejende metastatisk population (KEYNOTE-859: 96%, og CheckMate 649: 96%). De resterende patienter havde lokalt avanceret sygdom.



- **Histologi:** Histologifordelingen var den samme på tværs af de inkluderede studier. Studierne omfattede patienter med adenokarcinom. Andelen af patienter med intestinal adenokarcinom var 36,5% i Checkmate-649 og 37% i KEYNOTE-859, mens andelen af patienter med diffust adenokarcinom varierede fra 29% CheckMate-649 og 37% i KEYNOTE-859.
- **Tumorsted:** Der var som nævnt ovenfor nogle mindre forskelle med hensyn til primært tumorsted, da CheckMate 649 inkluderede patienter både med adenokarcinom i mavesæk (69,5%), mavemund (18%) og spiserør (12,5%), mens KEYNOTE-859 udelukkende inkluderede patienter med adenokarcinom i mavesæk (76,5%) og mavemund (23,5%).
- **PD-L1 CPS-status:** Mens stratificeringsfaktorerne var ens mellem studierne, blev de primære analysepopulationer defineret forskelligt med hensyn til PD-L1 CPS *cut off*. Både KEYNOTE-859 og CheckMate 649 stratificerede patienter baseret på CPS  $\geq 1$  eller  $< 1$ . I KEYNOTE-859 var de primære analysepopulationer patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$ , CPS  $\geq 10$  samt alle deltagere. I CheckMate 649 blev den primære analysepopulation ændret undervejs til at inkludere patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Desuden anvendtes to forskellige immunhistokemiske assays til at måle PD-L1 ekspresionen. Forskellen i PD-L1 CPS-fordeling mellem KEYNOTE-859 og CheckMate 649 er beskrevet nedenfor (baseret på alle inkluderede patienter):
  - **PD-L1 CPS  $\geq 1$  status:** PD-L1 CPS  $\geq 1$  fordelingen var sammenlignelig på tværs af de inkluderede forsøgsarme; andelen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  varierede fra 78% i KEYNOTE-859 til 83% i CheckMate 649.
  - **PD-L1 CPS  $\geq 5$ -status:** CheckMate 649-forsøget omfattede en population, hvor 60,4% af individerne havde PD-L1 CPS  $\geq 5$ .
  - **PD-L1 CPS  $\geq 10$ -status:** Andelen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq 10$  varierede fra 34,5% i KEYNOTE-859 til 50,8% i CheckMate 649.

**Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed**

	KEYNOTE-859 (PD-L1 CPS $\geq 1$ )		CheckMate 649 (PD-L1 CPS $\geq 5$ )	
	Pembro+SOC (n=618)	SOC (n=617)	Nivo+SOC (n=473)	SOC (nivo) (n=482)
<b>Alder (median)</b>	62 (53-68)	63 (53-69)	63 (54-69)	62 (54-68)
<b>&lt;65</b>	377 (61%)	364 (59%)	266 (56%)	286 (59%)
<b><math>\geq 65</math></b>	241 (39%)	253 (41%)	207 (44%)	196 (41%)
<b>Køn</b>				
<b>Kvinde</b>	196 (32%)	169 (27%)	142 (30%)	133 (28%)
<b>Mand</b>	422 (68%)	448 (73%)	331 (70%)	349 (72%)
<b>Race</b>				
<b>American Indian or Alaskan Native</b>	24 (4%)	29 (5%)	10 (2%)	10 (2%)
<b>Asian</b>	206 (33%)	203 (33%)	119 (25%)	117 (24%)
<b>Black or African American</b>	7 (1%)	9 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)





	KEYNOTE-859		CheckMate 649	
	(PD-L1 CPS ≥1)		(PD-L1 CPS ≥5)	
	Pembro+SOC (n=618)	SOC (n=617)	Nivo+SOC (n=473)	SOC (nivo) (n=482)
<b>Multiple</b>	32 (5%)	25 (4%)		
<b>Native Hawaiian or other Pacific Islander</b>	1 (<1%)	1 (<1%)		
<b>White</b>	342 (55%)	343 (56%)	328 (69%)	327 (68%)
<b>Manglende</b>	6 (1%)	7 (1%)	0	0
<b>Andre</b>			14 (3%)	21 (4%)
<b>Geografisk region</b>				
<b>Asien</b>	201 (33%)	200 (32%)	117 (25%)	111 (23%)
<b>Resten af verden (KN859)</b>	251 (41%)	251 (41%)		
<b>Vesteuropa/Israel/No rdamerika/Australien (KN859)</b>	166 (27%)	166 (27%)		
<b>USA/Canada (CM649)</b>			67 (14%)	70 (15%)
<b>Resten af verden (CM649)</b>			289 (61%)	301 (62%)
<b>ECOG performance status</b>				
<b>0</b>	223 (36%)	228 (37%)	194 (41%)	203 (42%)
<b>1</b>	395 (64%)	389 (63%)	279 (59%)	278 (58%)
<b>Ikke rapporteret</b>				1 (<1%)
<b>Primær tumorlokation ved diagnose</b>				
<b>Mavemund</b>	123 (20%)	164 (27%)	84 (18%)	86 (18%)
<b>Mavesæk</b>	494 (80%)	453 (73%)	333 (70%)	334 (69%)
<b>Spiserør</b>			56 (12%)	62 (13%)
<b>Andre</b>	0	0		
<b>Ukendt</b>	1 (<1%)	0		
<b>Sygdomsstatus</b>				
<b>Lokalavanceret</b>	26 (4%)	24 (4%)	16 (3%)	20 (4%)
<b>Metastatisk</b>	591 (96%)	593 (96%)	454 (96%)	461 (96%)
<b>Ukendt</b>	1 (<1%)			
<b>Locally recurrent</b>			3 /1%	1 (<1%)
<b>Histologisk subtype (Lauren klassifikation)</b>				
<b>Diffus</b>	236 (38%)	220 (36%)	137 (29%)	141 (29%)
<b>Intestinal</b>	239 (39%)	215 (35%)	171 (36%)	176 (37%)
<b>Indeterminate</b>	141 (23%)	182 (29%)		
<b>Mixed</b>			37 (8%)	30 (6%)
<b>Ukendt</b>	1 (<1%)	0 (0,0%)	128 (27%)	135 (28%)
<b>Manglende</b>	1 (<1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Levermetastaser</b>				
<b>Nej</b>	359 (58%)	364 (59%)	283 (60%)	265 (55%)
<b>Ja</b>	258 (42%)	253 (41%)	191 (40%)	217 (45%)
<b>Manglende</b>	1 (<1%)	0		



	KEYNOTE-859 (PD-L1 CPS $\geq 1$ )		CheckMate 649 (PD-L1 CPS $\geq 5$ )	
	Pembro+SOC (n=618)	SOC (n=617)	Nivo+SOC (n=473)	SOC (nivo) (n=482)
<b>Forudgående gastrektomi/ esophagus-resektion</b>				
<b>Ja</b>	506 (82%)	508 (82%)		
<b>Nej</b>	109 (18%)	105 (17%)		
<b>Ukendt</b>	1 (<1%)	4 (1%)		
<b>Mikrosatellit instabilitet</b>				
<b>MSI High</b>	35 (6%)	31 (5%)	18 (4%)	16 (3%)
<b>Low or MSS</b>	503 (81%)	500 (81%)	423 (88%)	423 (88%)
<b>Ukendt</b>		1 (<1%)		
<b>Manglende</b>	80 (13%)	85 (14%)	32 (7%)	43 (9%)
<b>Kemoterapi-regime</b>				
<b>FOLFOX*</b>			237/468 (51%)	242/465 (52%)
<b>XELOX*/CAPOX*</b>	528 (85%)	528 (86%)	231/468 (49%)	223/465 (48%)
<b>FP*</b>	90 (15%)	90 (15%)		

\*FOLFOX: leucovorin, fluorouracil og oxaliplatin  
 \*XELOX/ CAPOX: capecitabin og oxaliplatin  
 \*FP: fluorouracil og cisplatin

### 6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Denne ansøgning fokuserer som før nævnt på resultaterne fra subgruppen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$  fra KEYNOTE-859 og subgrupperne med PD-L1 CPS  $\geq 5$  fra KEYNOTE-859 og CheckMate 649. I Tabel 9 vises baseline karakteristika for de godkendte populationer, som er PD-L1 CPS  $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 og PD-L1 CPS  $\geq 5$ -populationen i CheckMate 649. Det forventes, at baseline karakteristika er konsistent på tværs af subgrupper med forskellig PD-L1 ekspression [30], [31].

Baseline karakteristika var velbalancerede på tværs af de to behandlingsarme i begge studier. Patienternes mediane alder var 62 år i KEYNOTE-859 og 62,5 år i CheckMate 649. De fleste patienter var mænd i begge studier (71% i CheckMate 649 og 70,4% i KEYNOTE-859). Patienterne var ligeligt fordelt mellem de tre geografiske regioner, og størstedelen var kaukasere i begge studier. Hovedparten havde adenokarcinom i mavesækken (80% i pembrolizumab+SOC-gruppen og 73% i SOC-gruppen), havde metastatisk sygdom og var non-MSI-H. I KEYNOTE-859 fik langt størstedelen (85,5%) CAPOX som kemoterapiregime, mens det i CheckMate 649 var cirka halvdelen (48,5%) af patienterne, der fik CAPOX (samme som XELOX) (se Tabel 9).

Der findes ingen data specifikt på den danske population med HER2-negativ avanceret adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. Årsrapporten fra DEGC fra 2022 indeholder dog data på en blandet population af både HER2-positive og -negative [3]. Idet et koreansk studie har fundet, at alder og kønsfordeling er sammenlignelig mellem HER2-positive og



HER2-negative metastaserende adenokarcinomer i mavesækken [35], antager vi, at de danske tal fra DEGC er repræsentative for patienter med HER2-negative adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund. Af årsrapporten 2022 fremgår det, at gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede patienter med kræft i mavesækken eller mavemunden er 72 år [3]. Patienterne i studierne er dermed ca. 10 år yngre end den danske population. For patienter med kræft i mavemund er kønsfordelingen 80% mænd og 20% kvinder, mens det for kræft i mavesækken er 59% mænd og 41% kvinder [3]. Et vægtet gennemsnit af kønsfordelingen for danske patienter med kræft i mavesæk eller mavemund er 75% mænd og 25% kvinder. Kønsfordelingen i populationen i studierne svarer derfor godt til fordelingen i den danske patientpopulation (se Tabel 10). Mht. til tumorlokalisering så udgør kræft i mavemunden størstedelen af adenokarcinomerne i Danmark [3]. Dette er forskelligt fra studiet, hvor henholdsvis 80% og 73% i de 2 grupper havde kræft i mavesækken, men som beskrevet tidligere forventes lokationen af adenokarcinomet ikke at have betydning for respons på behandling eller prognose.

Som nævnt i afsnit 6.1.1 kunne udvalgte patienter i pembrolizumab+SOC-armen i en anden, efterfølgende fase modtage op til 17 ekstra doser af pembrolizumab. [REDACTED]

[REDACTED] Også i CheckMate 649 kunne patienter modtage ekstra behandling; dog under andre betingelser end i KEYNOTE-859. Da der ikke foreligger offentligt tilgængelige oplysninger om andelen af patienter, der modtog behandling i en efterfølgende fase i CheckMate 649, hersker der en vis usikkerhed om overførbareheden ift dansk klinisk praksis og om indflydelsen på OS-resultaterne.

Patienterne i KEYNOTE-859 blev behandlet med et bredt udvalg af efterfølgende behandlinger – se Figure 3. I pembro+SOC-gruppen var der 43% (339/790 patienter), der efterfølgende blev behandlet med kemoterapi, mens 8% (66/790 patienter) efterfølgende blev behandlet med en PD-1- eller PD-L1-inhibitor. I SOC-gruppen var der 44% (346/789 patienter), der efterfølgende modtog kemoterapi og 9% (72/789 patienter), der modtog PD-1- eller PD-L1-inhibitor som efterfølgende behandling. Fordelingen var velbalanceret mellem de to arme [14]. I dansk klinisk praksis består efterfølgende behandling i overvejende grad af paclitaxel, docetaxel samt irinotecan [1].

	Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=790)	Placebo plus chemotherapy group (n=789)
Any	355 (45%)	369 (47%)
Chemotherapy	339 (43%)	346 (44%)
PD-1/L1 inhibitor	66 (8%)	72 (9%)
VEGF/VEGFR inhibitor	137 (17%)	138 (17%)
Other	92 (12%)	96 (12%)

Data are n (%).

**Figure 3 – Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-859 [14]**

I CheckMate 649 bestod den efterfølgende behandling hovedsageligt af systemisk anti-cancer behandling (268 (34%) af 789 patienter i nivo+SOC -gruppen og 311 (39%) af 792 patienter i SOC-gruppen. Heraf var de 3 hyppigste behandlinger var kemoterapi som taxaner, fluoropyrimidinbaseret kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi. Der var 2% (12/789 patienter), der modtog immunterapi som efterfølgende behandling i nivolumumab+SOC-gruppen og 8% (64/792 patienter) i SOC-gruppen [25]. Se Figure 4.



	Patients with PD-L1 CPS $\geq 5$		All randomly assigned patients	
	Nivolumab plus chemotherapy (n=473)	Chemotherapy alone (n=482)	Nivolumab plus chemotherapy (n=789)	Chemotherapy alone (n=792)
Any subsequent therapy*	176 (37%)	194 (40%)	297 (38%)	326 (41%)
Radiotherapy	22 (5%)	25 (5%)	37 (5%)	44 (6%)
Surgery	11 (2%)	6 (1%)	17 (2%)	23 (3%)
Systemic anticancer therapy	158 (33%)	186 (39%)	268 (34%)	311 (39%)
<b>Most frequent systemic anticancer therapies</b>				
<b>Taxanes</b>				
Paclitaxel	87 (18%)	101 (21%)	154 (20%)	170 (21%)
Docetaxel	10 (2%)	18 (4%)	18 (2%)	22 (3%)
<b>Fluoropyrimidine-based chemotherapy</b>				
Fluorouracil	42† (9%)	68 (14%)	69† (9%)	106 (13%)
Capecitabine	13 (3%)	12 (2%)	21 (3%)	22 (3%)
Fluoropyrimidine	0	2‡ (<1%)	0	2‡ (<1%)
<b>Platinum-based chemotherapy</b>				
Oxaliplatin	17 (4%)	27 (6%)	27 (3%)	43 (5%)
Carboplatin	5 (1%)	4 (<1%)	7 (<1%)	9 (1%)
Cisplatin	9 (2%)	13 (3%)	14 (2%)	15 (2%)
<b>Targeted therapy</b>				
Ramucirumab	46 (10%)	46 (10%)	91 (12%)	85 (11%)
<b>Immunotherapy</b>				
Nivolumab	3 (<1%)	15 (3%)	6 (<1%)	28 (4%)
Pembrolizumab	1 (<1%)	20 (4%)	2 (<1%)	27 (3%)
Toripalimab	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Atezolizumab	0	4 (<1%)	0	4 (<1%)
Ipilimumab	–	–	1 (<1%)	2 (<1%)
Other	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)

Data are n (%). PD-L1=programmed death ligand 1.CPS=combined positive score. \*Patients could have received more than one type of therapy. †Includes one patient who received fluorouracil/irinotecan/leucovorin. ‡Includes one patient who received floxuridine.

**Figure 4 – Efterfølgende behandlinger i CheckMate 649 [25]**

Der findes ingen publicerede danske data vedr. de øvrige karakteristika, men det vurderes at studiepopulationerne svarer til den forventede danske population med HER2-negativ, avanceret adenomkarcinom i mavesæk eller mavemund.

**Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model**

	Værdi i dansk population af både HER2-positive og -negative patienter	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model [reference]
<b>Alder</b>	GEJ: 71 år [7] Ventr: 69 år [7]	NA
<b>Køn</b>	Mænd: 75% [7] Kvinder: 25% [7]	NA

#### 6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-859

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-enderpunkter kan findes herunder. Som nævnt ovenfor fokuserer vi i de generelle afsnit på resultaterne vedr. den godkendte population, PD-L1 positive patienter med CPS  $\geq 1$ , mens vi i de komparative analyser anvender resultaterne fra de relevante subpopulationer. Se Appendix B for flere detaljer.



### Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Der var tre patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og én patient i SOC-gruppen, der ikke var i stand til at starte behandlingen efter randomiseringen. Der var henholdsvis 86% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen og 95,1% i SOC-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I begge grupper var sygdomsprogression den hyppigste årsag til at stoppe behandlingen, og det ses samtidig, at det var en hyppigere årsag i SOC-gruppen end i pembrolizumab+SOC-gruppen (61,2% vs. 52%). Der var også flere patienter, der ved data *cut-off* fortsat var i behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (5,5% vs. 2,8%). Se Tabel IV.

**Tabel IV – Disposition af patienter i KEYNOTE-859**

CPS≥1 subgruppe	Pembrolizumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	618	617
<b>Status for behandling ved IA2</b>		
Påbegyndt behandling	615	616
Færdiggjort behandling	52 (8,5%)	13 (2,1%)
Afbrudt behandling	529 (86,0%)	586 (95,1%)
Uønskede hændelser	86 (14%)	77 (12,5%)
Associeret med COVID-19	1 (0,2%)	0 (0,7%)
Klinisk progression	68 (11,1%)	72 (11,7%)
Komplet respons	3 (0,5%)	1 (0,2%)
<i>Excluded medication</i>	0 (0,0%)	1 (0,2%)
<i>Lost to follow-up</i>	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	8 (1,3%)	7 (1,1%)
Lægens beslutning	11 (1,8%)	11 (1,8%)
Progressiv sygdom	320 (52,0%)	377 (61,2%)
Protokol <i>violation</i>	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	32 (5,2%)	39 (6,3%)
I fortsat behandling	34 (5,5%)	17 (2,8%)

### Samlet overlevelse (OS) i patienter med PD-L1 CPS ≥1

Ved interimanalysen resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelsen hos patienter med PD-L1 CPS ≥1 sammenlignet med SOC med en Hazard Ratio (HR) på 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84),  $p < 0,001$  (Figure 5 og Tabel V). Det vil sige, at der er en reduktion i risikoen for dødsfald på 26% ved at tillægge pembrolizumab til kemoterapi. Median OS var længere i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (13 mdr. (95% CI: 11,6; 14,2) vs. 11,4 mdr. (95%



CI: 10,5; 12,0). Ved 12 måneder var OS-raten for pembrolizumab+SOC-gruppen 52% (95% CI: 48; 56) og 46% (95% CI: 42; 50) for SOC-gruppen, og dermed var der en absolut forskel i OS-raterne på 6%-point. Kurverne fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for pembrolizumab og ved 24 måneder ses i pembrolizumab+SOC-gruppen en OS-rate på 30% (95% CI: 26; 33), mens der i SOC-gruppen var en OS-rate på 18% (95% CI: 15; 21) (se Figure 5). Dette resulterer i en absolut forskel på OS-raterne ved 24 måneder på 12%-point [10].

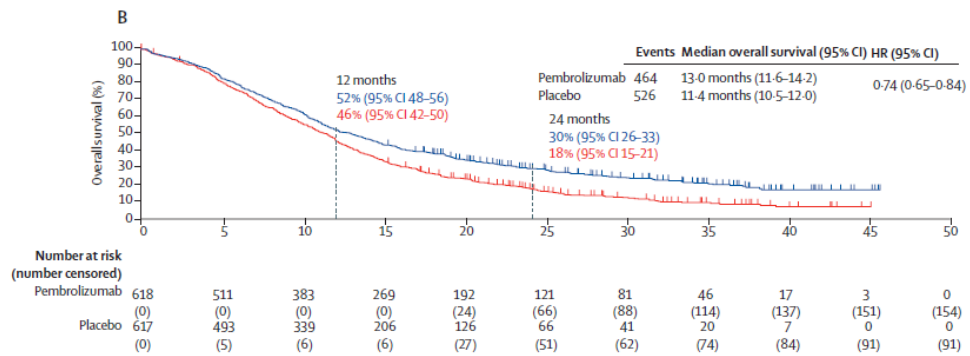


Figure 5 – Kaplan Meier kurve af OS i PD-L1 CPS  $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 [10]

Tabel V – Analyse af OS i PD-L1 CPS  $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-859 [10]

	Pembrolizumab+SOC (n = 618)	SOC (n = 617)
Antal dødsfald (%)	464 (75,1)	526 (85,3)
Median OS (95% CI)	13,0 mdr. (95% CI: 11,6; 14,2)	11,4 mdr. (95% CI: 10,5; 12,0)
HR for OS (95% CI)	0,74 (95% CI: 0,65; 0,84)	
p-værdi	<0,0001	



	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=618)			Chemotherapy (N=617)			Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy Hazard Ratio (95% CI)*
	N	Number of Events	(%)	N	Number of Events	(%)	
Overall	618	464	(75.1)	617	526	(85.3)	0.74 (0.652, 0.838)
<b>Age (Years)</b>							
<65	377	293	(77.7)	364	319	(87.6)	0.73 (0.621, 0.855)
≥65	241	171	(71.0)	253	207	(81.8)	0.73 (0.595, 0.892)
<b>Sex</b>							
Female	196	154	(78.6)	169	155	(91.7)	0.69 (0.551, 0.865)
Male	422	310	(73.5)	448	371	(82.8)	0.74 (0.638, 0.864)
<b>Race</b>							
Asian	206	145	(70.4)	203	161	(79.3)	0.7 (0.56, 0.878)
Non-Asian	406	315	(77.6)	407	358	(88.0)	0.77 (0.657, 0.891)
<b>Geographic Region for Randomization</b>							
Western Europe/Israel/North America/Australia	166	129	(77.7)	166	143	(86.1)	0.76 (0.595, 0.961)
Asia	201	141	(70.1)	200	158	(79.0)	0.7 (0.556, 0.877)
Rest of World	251	194	(77.3)	251	225	(89.6)	0.76 (0.624, 0.918)
<b>Combination Chemotherapy for Randomization</b>							
CAPOX	528	386	(73.1)	528	446	(84.5)	0.72 (0.626, 0.824)
FP	90	78	(86.7)	89	80	(89.9)	0.82 (0.601, 1.125)
<b>Baseline PD-L1 Status (CPS Cut Point: 10)</b>							
CPS ≥ 10	279	188	(67.4)	272	226	(83.1)	0.64 (0.523, 0.772)
CPS < 10	337	274	(81.3)	345	300	(87.0)	0.83 (0.705, 0.979)
<b>MSI Status</b>							
MSI-H	34	12	(35.3)	29	22	(75.9)	0.28 (0.137, 0.581)
Non-MSI-H	454	358	(78.9)	471	408	(86.6)	0.79 (0.687, 0.914)
<b>ECOG Performance Scale</b>							
0	223	151	(67.7)	228	190	(83.3)	0.66 (0.535, 0.823)
1	395	313	(79.2)	389	336	(86.4)	0.77 (0.657, 0.894)

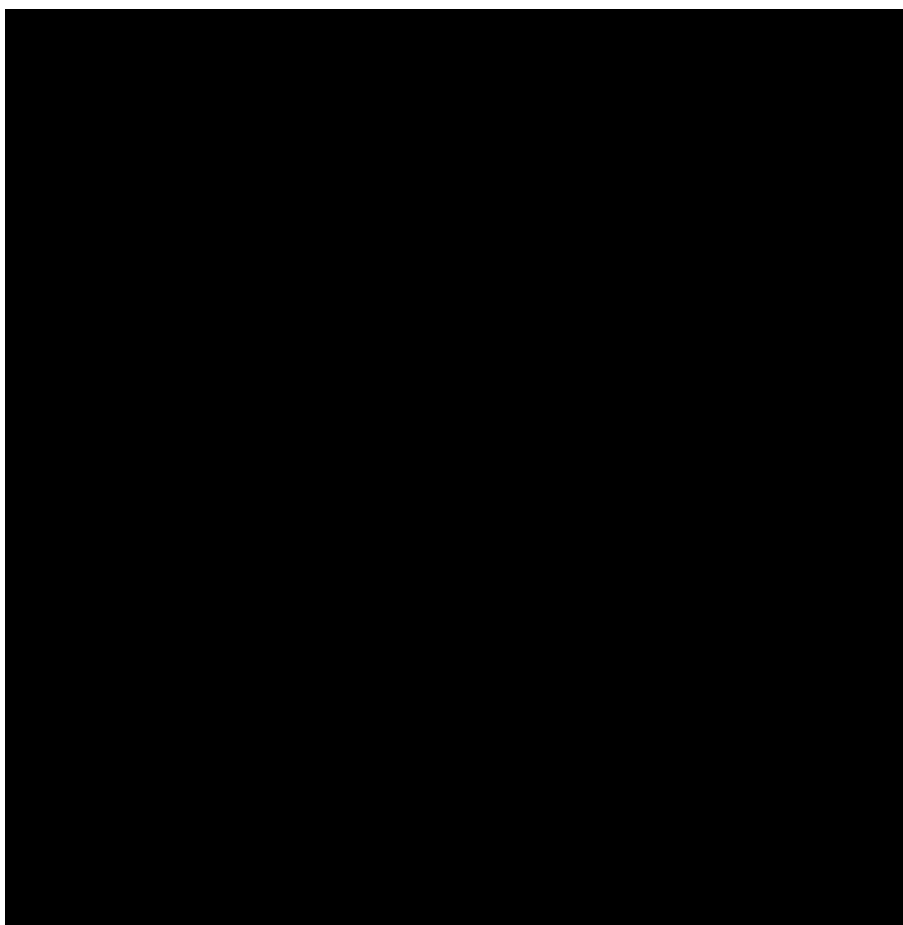
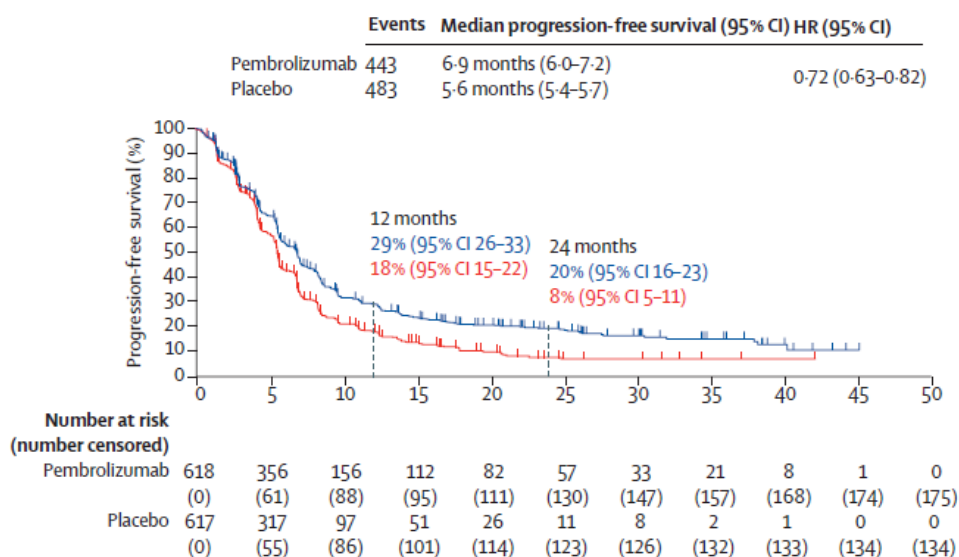


Figure 6 –

#### Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$

Ved interimanalysen resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af PFS per RECIST1.1 vurderet ved BICR hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  sammenlignet med SOC med en HR på 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82,  $p < 0,0001$ ). Dette betyder en 28% reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død ved at tillægge pembrolizumab til kemoterapi. På Kaplan-Meier kurven for PFS ses, at efter ca. 5 mdr. adskilles kurverne med færre events i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen (Figure 7). Ved 12 måneder var de estimerede PFS-rater fra KM-kurven henholdsvis 29% i pembrolizumab+SOC-gruppen (95%CI: 26; 33) og 18% i SOC-gruppen (95%CI: 15; 22), og ved 24 måneder var de 20% (95%CI: 16; 23) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 8% (95%CI: 5; 11) i SOC-gruppen, resulterende i forskelle på hhv. 11% og 12%-point [10].





**Figure 7 – Kaplan Meier kurve af PFS i PD-L1 CPS  $\geq$ 1-populationen i KEYNOTE-859 [10]**

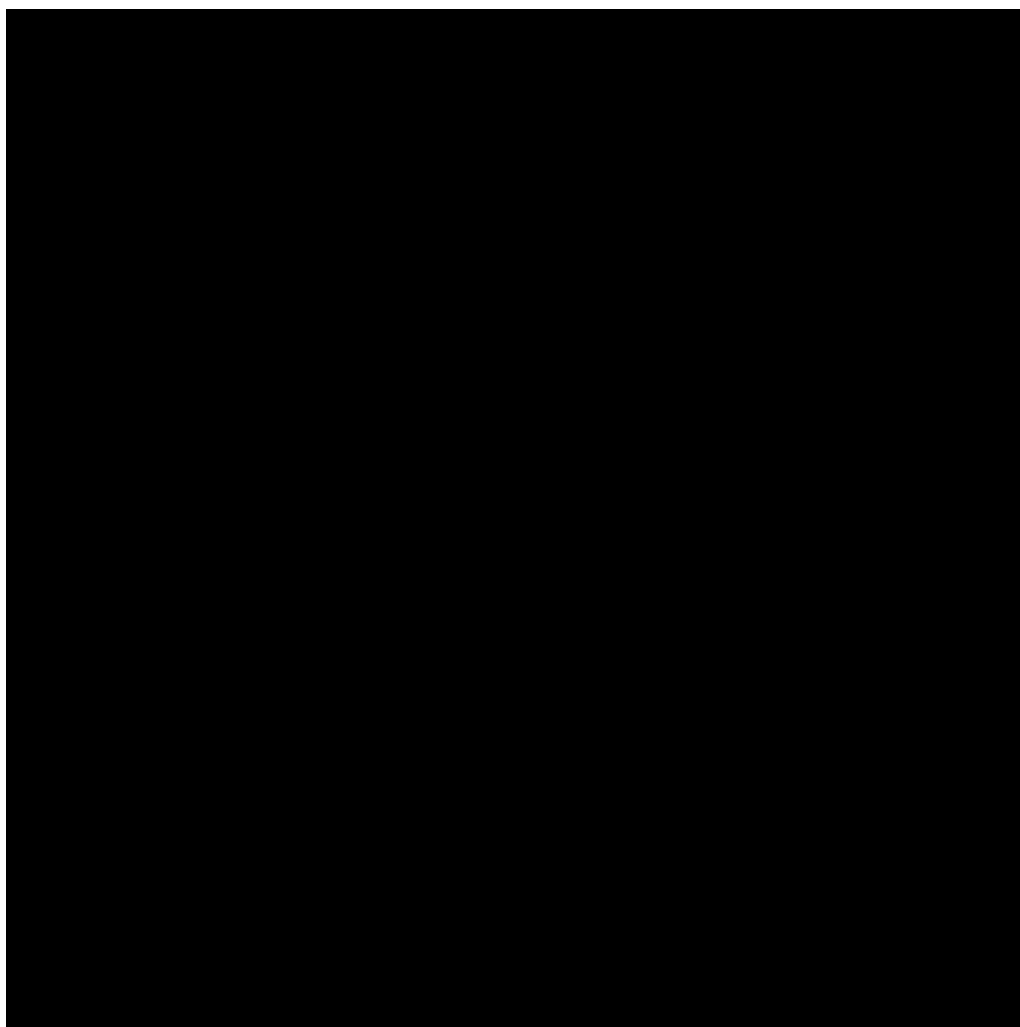
Ved interimanalysen var der i pembrolizumab+SOC-gruppen forekommet 443 hændelser (71,7% af patienterne), hvoraf 91 var dødsfald og 352 var progression. For SOC-gruppen var antallet af hændelser 483 (78,3% af patienterne) fordelt på 92 dødsfald og 391 tilfælde af sygdomsprogression [30] – se Tabel VI.

**Tabel VI – Analyse af PFS i PD-L1 CPS  $\geq$ 1-populationen i KEYNOTE-859 [10, 30]**

	Pembrolizumab+SOC (n = 618)	SOC (n = 617)
Antal events (%)	443 (71,7%)	483 (78,3%)
Antal dødsfald (%)	91 (14,7%)	92 (10,1%)
Antal med progression (%)	352 (57%)	391 (63,4%)
Median PFS (95% CI)	6,9 mdr. (95% CI: 6,0; 7,2)	5,6 mdr. (95% CI: 5,4; 5,7)
HR for PFS (95% CI)	0,72 (95% CI: 0,63; 0,82)	
p-værdi	<0,0001	



	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=618)			Chemotherapy (N=617)			Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy  Hazard Ratio (95% CI) <sup>a</sup>
	N	Number of Events	(%)	N	Number of Events	(%)	
Overall	618	443	(71.7)	617	483	(78.3)	0.72 (0.634, 0.824)
<b>Age (Years)</b>							
<65	377	276	(73.2)	364	292	(80.2)	0.72 (0.607, 0.849)
≥65	241	167	(69.3)	253	191	(75.5)	0.72 (0.585, 0.888)
<b>Sex</b>							
Female	196	151	(77.0)	169	134	(79.3)	0.7 (0.553, 0.887)
Male	422	292	(69.2)	448	349	(77.9)	0.72 (0.615, 0.842)
<b>Race</b>							
Asian	206	133	(64.6)	203	141	(69.5)	0.72 (0.568, 0.915)
Non-Asian	406	307	(75.6)	407	337	(82.8)	0.73 (0.628, 0.859)
<b>Geographic Region for Randomization</b>							
Western Europe/Israel/North America/Australia	166	120	(72.3)	166	133	(80.1)	0.79 (0.617, 1.019)
Asia	201	130	(64.7)	200	140	(70.0)	0.71 (0.561, 0.908)
Rest of World	251	193	(76.9)	251	210	(83.7)	0.69 (0.567, 0.842)
<b>Combination Chemotherapy for Randomization</b>							
CAPOX	528	366	(69.3)	528	404	(76.5)	0.72 (0.623, 0.829)
FP	90	77	(85.6)	89	79	(88.8)	0.74 (0.538, 1.017)
<b>Baseline PD-L1 Status (CPS Cut Point: 10)</b>							
CPS ≥ 10	279	190	(68.1)	272	210	(77.2)	0.62 (0.51, 0.759)
CPS < 10	337	252	(74.8)	345	273	(79.1)	0.83 (0.698, 0.985)
<b>MSI Status</b>							
MSI-H	34	11	(32.4)	29	19	(65.5)	0.2 (0.09, 0.442)
Non MSI-H	454	337	(74.2)	471	371	(78.8)	0.8 (0.692, 0.932)
<b>ECOG Performance Scale</b>							
0	223	143	(64.1)	228	178	(78.1)	0.63 (0.501, 0.785)
1	395	300	(75.9)	389	305	(78.4)	0.78 (0.661, 0.911)



#### **Eksplorativ analyse baseret på CPS 5 cutoff**

I forbindelse med EMAs evalueringsproces blev der efterspurgt post-hoc eksplorative effektanalyser baseret på PD-L1 CPS cutpoints på  $CPS < 5$  og  $CPS \geq 5$ ,  $CPS \geq 1$  til  $< 5$  og  $CPS \geq 5$  til  $< 10$  [30]. Som det også er beskrevet i EPAREn, blev der oprindeligt ikke foretaget PD-L1 IHC 22C3-analyser ved  $CPS \geq 5$  cutpoint, da der ikke er analytiske valideringsdata tilgængeligt for  $CPS \geq 5$  cutpoint for PD-L1 22C3 pharmDx assayet i adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund. Derfor kan præcisionen og reproducerbarheden omkring dette cutpoint være usikker, og PD-L1 IHC 22C3 analyserne vil potentielt være upålidelige ved  $CPS \geq 5$  cutpoint. Desuden var PD-L1 CPS 5 cutpoint hverken et præspecificeret endepunkt eller en stratificeringsfaktor. Derfor skal nedenstående resultater fortolkes med forsigtighed.



Tabel VII – Samlet overlevelse for CPS cutpoint 5 [30]

PD-L1 cut-points	Patient antal		Median OS i mdr (95% CI)		HR (95% CI)	P værdi**
	Pembro + SOC	SOC	Pembro + SOC	SOC		
CPS 1-5	239	229	11,5 (10,3;13,5)	11,1 (9,7;12,0)	0,78 (0,64;0,95)	0,0075
CPS 5-10	110	121	10,2 (8,2;12,1)	10,7 (9,5;13,0)	0,94 (0,71;1,25)	0,3323
CPS ≥5	379	388	14,0 (12,1;15,4)	11,5 (10,3;12,5)	0,70 (0,60;0,82)	<0,0001
CPS <5	411	401	12,1 (11,2;13,5)	11,4 (10,0;12,2)	0,84 (0,72;0,98)	0,0132

\*\*ved en ustratificeret cox regression model med Efron's method of tie handling med behandling som en covariate

Tabel VIII – Progressionsfri overlevelse for CPS cutpoint 5 [30]

PD-L1 cut-points	Patient antal		Median PFS i mdr (95% CI)		HR (95% CI)	P værdi**
	Pembro + SOC	SOC	Pembro + SOC	SOC		
CPS 1-5	239	229	6,7 (5,6;7,1)	5,6 (5,2;5,7)	0,78 (0,64;0,96)	0,0107
CPS 5-10	110	121	5,7 (4,3;7,3)	5,6 (4,6;6,9)	0,93 (0,69;1,25)	0,3207
CPS ≥5	379	388	7,1 (6,1;8,3)	5,6 (5,4;5,9)	0,69 (0,58;0,81)	<0,0001
CPS <5	411	401	6,9 (5,8;7,2)	5,6 (5,5;5,8)	0,83 (0,71;0,98)	0,0119

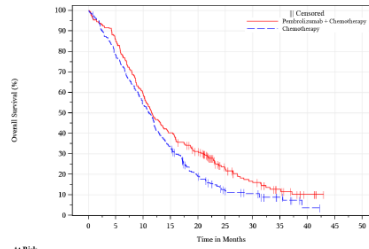
\*\*ved en ustratificeret cox regression model med Efron's method of tie handling med behandling som en covariate



CPS ≥ 1 to < 5

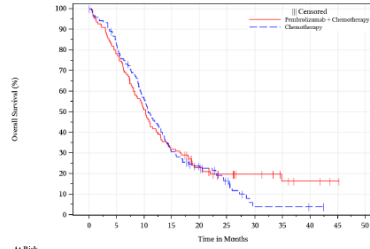
CPS ≥ 5 to < 10

OS



At Risk

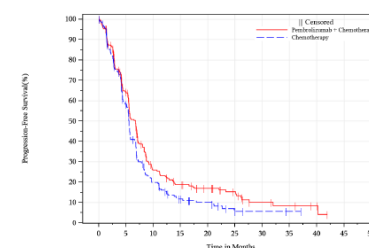
Pembrolizumab + Chemotherapy	239	203	141	96	70	35	22	12	4	0	0
Chemotherapy	229	178	123	74	38	19	14	7	1	0	0



At Risk

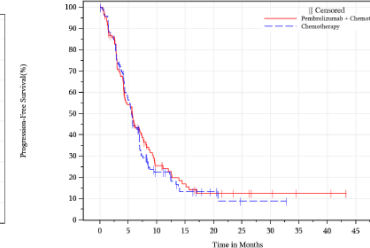
Pembrolizumab + Chemotherapy	110	86	56	35	22	13	10	5	3	1	0
Chemotherapy	121	98	65	36	23	12	2	2	1	0	0

PFS



At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	239	135	48	35	24	16	7	5	3	0	0
Chemotherapy	229	116	57	17	11	4	2	1	0	0	0



At Risk

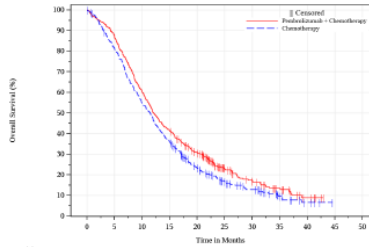
Pembrolizumab + Chemotherapy	110	51	20	12	8	6	4	2	2	0	0
Chemotherapy	121	65	18	8	4	1	1	0	0	0	0

Figure 9 – Kaplan Meier kurver af OS og PFS for PD-L1 subgrupper CPS ≥1 til <5 og CPS ≥5 til <10 [30]

CPS <5

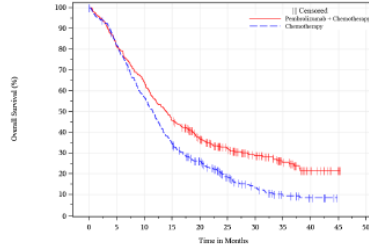
CPS ≥5

OS



At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	411	355	248	170	118	57	36	21	6	0	0
Chemotherapy	401	321	218	142	81	48	31	13	4	0	0



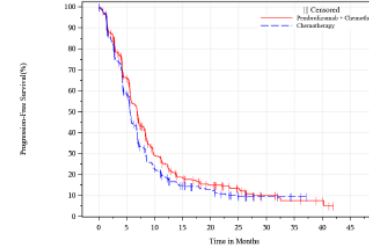
At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	379	308	242	173	122	86	59	34	13	3	0
Chemotherapy	388	315	216	132	88	47	27	13	6	0	0

CPS <5

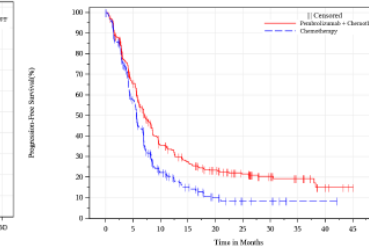
CPS ≥5

PFS



At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	411	240	91	52	36	22	10	6	4	0	0
Chemotherapy	401	296	70	37	26	12	5	2	0	0	0



At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	379	221	108	79	58	41	26	16	5	1	0
Chemotherapy	388	201	60	34	15	7	6	1	1	0	0

Figure 10 - Kaplan Meier kurver af OS og PFS for PD-L1 subgrupper CPS <5 og CPS ≥5 [30]



Som det ses i Tabel VII, Tabel VIII, Figure 9 og Figure 10 er resultaterne af analyserne baseret på CPS cutpoint 5 ikke fuldt ud plausible. Efter behandling med pembrolizumab+SOC vs SOC var der som forventet et fordelagtigt respons i subgruppen af patienter med CPS  $\geq 5$  sammenlignet med CPS  $< 5$  (OS HR 0,70 (95% CI 0,60; 0,82) vs 0,84 (95% CI: 0,72; 0,98); PFS HR 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81) vs 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98) for henholdsvis CPS  $\geq 5$  vs CPS  $< 5$ ). Dette var også tilfældet i CPS  $\geq 1$  til  $< 5$  subgruppen (n=468) med en OS HR på 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95) og en PFS HR på 0,78 (95% CI: 0,64; 0,96). Til gengæld var der ikke et fordelagtigt respons efter behandling i subgruppen med CPS  $\geq 5$  til  $< 10$  (n=231; OS HR 0,94 (95% CI: 0,71; 1,25); PFS HR 0,93 (95% CI: 0,69; 1,25)). Dette var den mindste af subgrupperne. Den tilsyneladende manglende effekt i denne subgruppe synes ikke biologisk plausibel, og der kan stilles spørgsmålstejn ved resultatet på baggrund af de metodiske begrænsninger beskrevet tidligere.

### 6.1.5 Effekt – resultater fra CheckMate 649

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder. Vi fokuserer på resultaterne fra den godkendte population, de PD-L1 positive patienter med CPS  $\geq 5$ . I tilfælde hvor data på CPS  $\geq 5$  populationen ikke er tilgængelig, vises data på *all-comers*. Se Appendix B for flere detaljer.

#### Årsager til ikke-færdiggjort behandling (*all-comers*)

Der var syv patienter i nivolumab+SOC-gruppen og 25 patient i SOC-gruppen, der ikke var i stand til at starte behandling efter randomiseringen. Der var henholdsvis 89,3% af patienterne i nivolumab+SOC-gruppen og 94,9% i SOC(nivo)-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I begge grupper var sygdomsprogression den hyppigste årsag til at stoppe behandlingen (65,9% i nivolumab+SOC-gruppen og 68,8% i SOC-gruppen). I forhold til patienter, der afbrød studiebehandlingen pga bivirkninger (relateret til behandling), var der 60 (7,7%) og 40 (5,2%) patienter i henholdsvis nivo+SOC-gruppen samt SOC-gruppen. Se Tabel IX.

**Tabel IX – Disposition af patienter (*all-comers* populationen) ved interimanalysen i CheckMate 649 [31]**

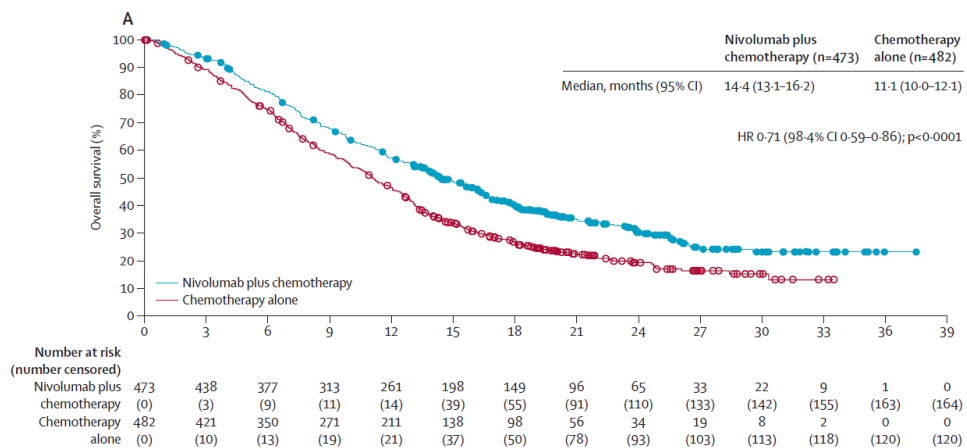
	Nivolumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	789	792
<b>Status for behandling ved IA</b>		
Påbegyndt behandling	782	767
Fortsat i behandling	84 (10,7%)	39 (5,1%)
Afbrudt behandling	698 (89,3%)	728 (95%)
Bivirkninger (relateret til behandling)	60 (7,7%)	40 (5,2%)
Uønskede hændelser (ikke-relateret til behandling)	46 (5,9%)	35 (4,5%)
Sygdomsprogression	515 (65,9%)	528 (68,8%)



Død	0	1 (0,1%)
<i>Request to discontinue study treatment</i>	13 (1,7%)	35 (4,6%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	20 (2,6%)	41 (5,3%)
<i>Lost to follow-up</i>	2 (0,3%)	2 (0,3%)
<i>Maximum clinical benefit</i>	10 (1,3%)	25 (3,3%)
<i>Poor/non-compliance</i>	1 (0,1%)	4 (0,5%)
Møder ikke længere inklusionskriterier	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Færdiggjort behandling per protokol	20 (2,6%)	0
Andre årsager	10 (1,3%)	14 (1,8%)

**Samlet overlevelse (OS) i patienter med PD-L1 CPS ≥5**

Ved interimanalysen af OS (efter minimum 12 måneders opfølgningstid - database *cut-off* maj 2020) resulterede behandling med nivolumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelsen hos patienter med PD-L1 CPS ≥5 resulterede behandling med nivolumab+SOC i en median overlevelse på 14,4 mdr (95% CI: 13,1; 16,2) sammenlignet med 11,1 mdr (95% CI: 10,0; 12,1) i SOC(nivo-gruppen) samt en HR på 0,71 (98,4% CI: 0,59; 0,86).



**Figure 11 – Kaplan Meier kurve af OS i CPS ≥5-populationen ved interimanalysen i CheckMate 649 [20]**

**Tabel X - Analyse af OS i CPS ≥5-populationen ved interimanalysen i CheckMate 649 [20], ved den endelige analyse [26] samt efter 3 års opfølgning [29]**

	CPS ≥5	
	Nivolumab+SOC (n = 473)	SOC (n = 482)
Antal events (%)	309 (65,3%)	362 (75,1%)

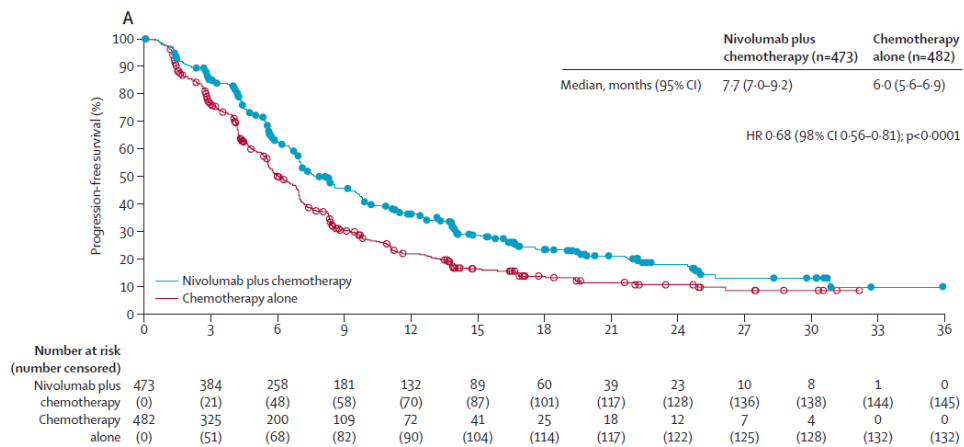


<b>Median OS</b>	14,39 mdr.	11,10 mdr.
<b>(95% CI)</b>	(95% CI: 13,11; 16,23)	(95% CI: 10,02; 12,09)
<b>Interimanalyse:</b>	0,71 (98,4% CI: 0,56; 0,81)	
<b>HR for OS (95% CI)</b>	<0,0001	
<b>Endelig analyse:</b>	0,70 (0,61; 0,81)	
<b>HR for OS (95% CI)</b>	0,70 (0,61; 0,81)	
<b>3 års opfølgning:</b>	0,70 (0,61; 0,81)	
<b>HR for OS (95% CI)</b>	0,70 (0,61; 0,81)	

Ved den endelige analyse af OS i CPS  $\geq 5$ -populationen (efter minimum 24 måneders opfølgningstid og database *cut-off* maj 2021) var HR på 0,70 (95% CI: 0,6; 0,81) [26]. Efter 3 års opfølgning (database *cut-off* maj 2022) var HR uændret, og median OS var stadig længere i nivolumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC(nivo)-gruppen (14,39 mdr vs. 11,10 mdr) [29].

**Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$**

Ved interimanalysen af OS (efter minimum 12 måneders opfølgningstid - database *cut-off* maj 2020), som var den endelige analyse af PFS, resulterede behandling med nivolumab+SOC i en klinisk relevant forbedring af PFS per RECIST1.1 vurderet ved BICR hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$  sammenlignet med SOC med HR på 0,68 (98% CI: 0,56; 0,81) - se Figure 12A og Tabel XI.



**Figure 12 - Kaplan Meier kurve af PFS i PD-L1 CPS  $\geq 5$ -populationen ved den endelige analyse i CheckMate 649 [20]**





**Tabel XI - Analyse af PFS i CPS  $\geq 5$ -populationen ved den endelige analyse i CheckMate 649 [20], efter 2 års opfølgning [26] samt efter 3 års opfølgning [29]**

	CPS $\geq 5$	
	Nivolumab+SOC (n = 473)	SOC (n = 482)
Antal events (%)	328 (69,3%)	350 (72,6%)
Median PFS (95% CI)	7,69 mdr. (7,03; 9,17)	6,05 mdr. (5,55; 6,90)
Endelig analyse: HR for PFS (98% CI) p-værdi	0,68 (98% CI: 0,56; 0,81) P < 0,0001	
2 års opfølgning: HR for PFS (95% CI)	0,70 (0,60; 0,81)	
3 års opfølgning: HR for PFS (95% CI)	0,70 (0,60; 0,81)	

## 7. Komparative analyser af effekt

Som nævnt i afsnit 5.1 er de komparative analyser af effekten af pembrolizumab + kemoterapi vs nivolumab + kemoterapi til subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$  baseret på de to randomiserede studier

- KEYNOTE-859
- CheckMate 649

KEYNOTE-859 anvendes også til den komparative analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi til subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$ , men beskrives ikke yderligere i dette afsnit.

### 7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

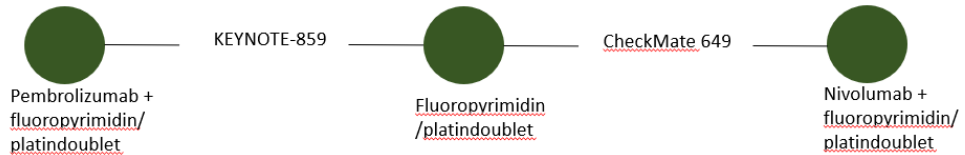
Som nævnt i afsnit 3.7.1 indgår effektmålene OS og PFS i den komparative analyse. I de to studier er OS defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag, mens PFS er defineret som tiden fra randomisering til dokumenteret progression eller død uanset årsag. Der er således overensstemmelse mellem definitionerne på tværs af studierne.

### 7.1.2 Syntesemethode

Som beskrevet i afsnit 5 er de to studiers respektive designs og PICO'er samt baselinekarakteristika for de inkluderede patienter tilpas ens til, at det giver mening at foretage en netværksmetaanalyse af resultaterne for subpopulationerne med PD-L1 CPS



≥5. Egnethedsvurderingen er foretaget med udgangspunkt i guidelines fra hhv. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* og *Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. De to studier er kombineret i dette netværk



KEYNOTE-859 sammenligner pembrolizumab + fluoropyrimidin/platindoublet med fluoropyrimidin/platindoublet. CheckMate 649 sammenligner nivolumab + fluoropyrimidin/platindoublet med fluoropyrimidin/platindoublet. Fluoropyrimidin/platindoublet er således den fælles komparator, der knytter netværket sammen.

Formålet med netværksmetaanalyserne er at frembringe effektestimater på effektmålene OS og PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs nivolumab + kemoterapi til første-linjebehandling af lokalavancerede eller metastatiske HER2-negative adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund med PD-L1 CPS ≥5.

Analyserne er baseret på hazard ratios vedr. pembrolizumab + kemoterapi fra EPAR [30] og på hazard ratios vedr. nivolumab + kemoterapi fra 3-års opfølgningen [29].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

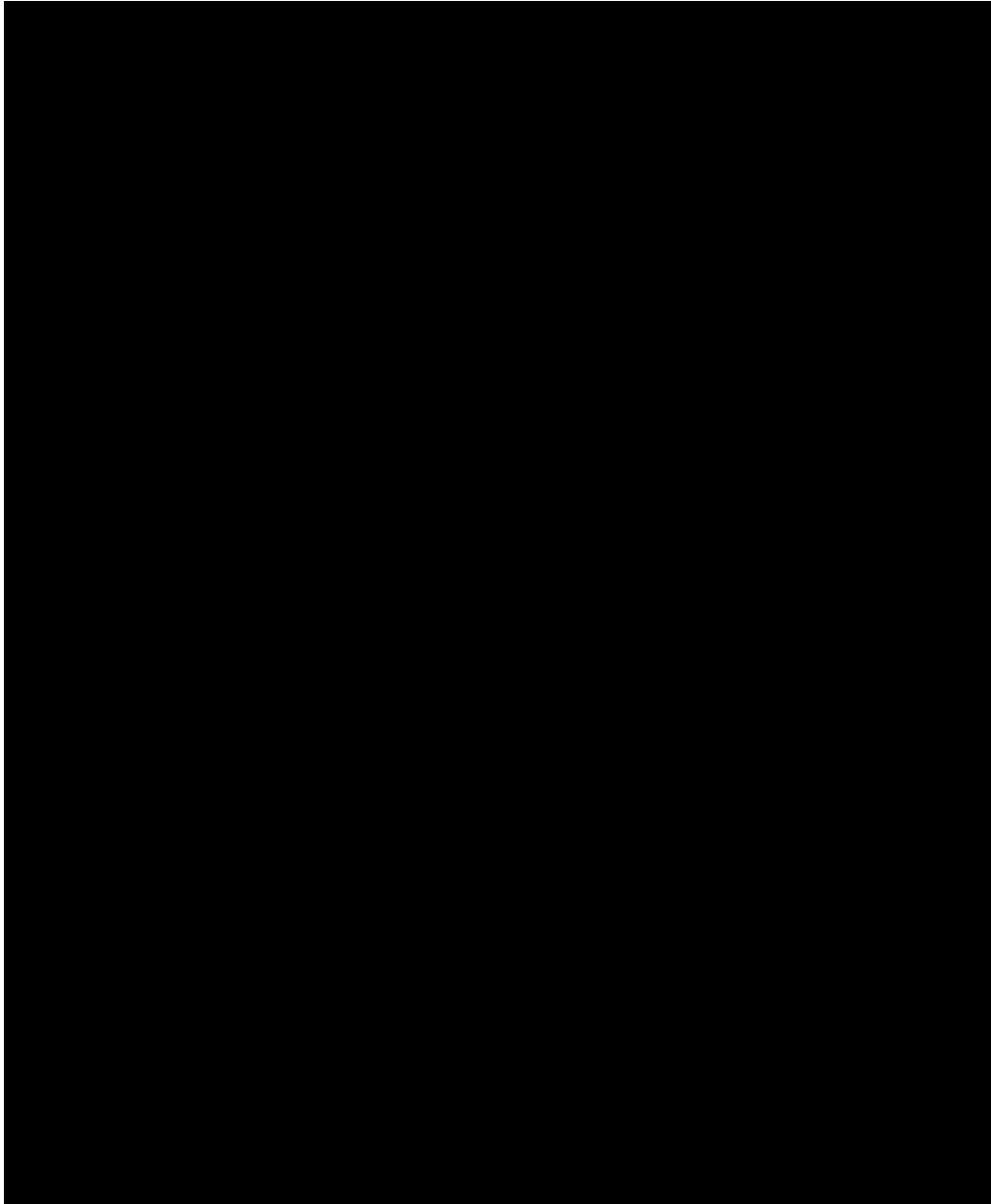


Figure 13 [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

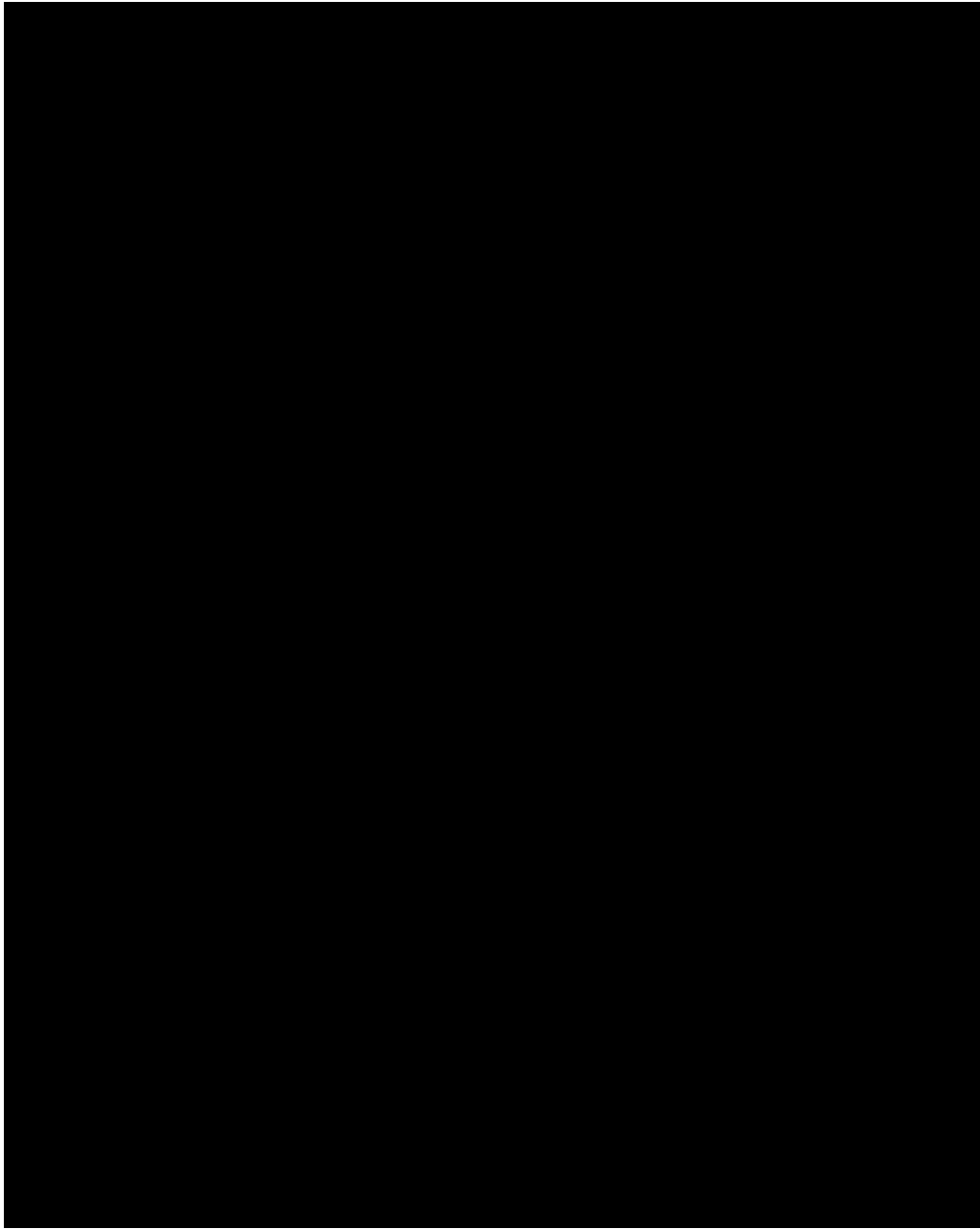


Figure 14 - [Redacted]

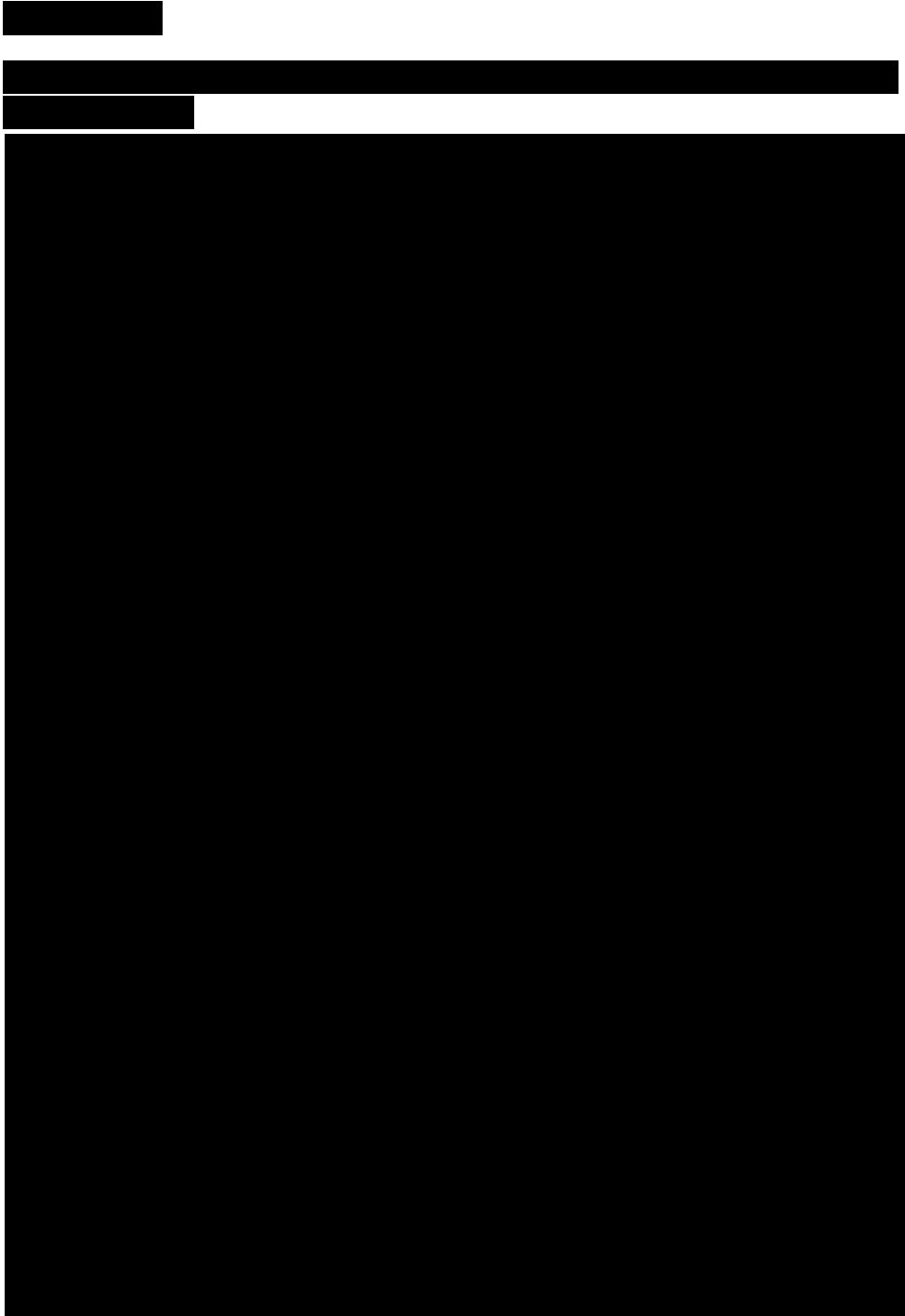


Figure 15 - [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

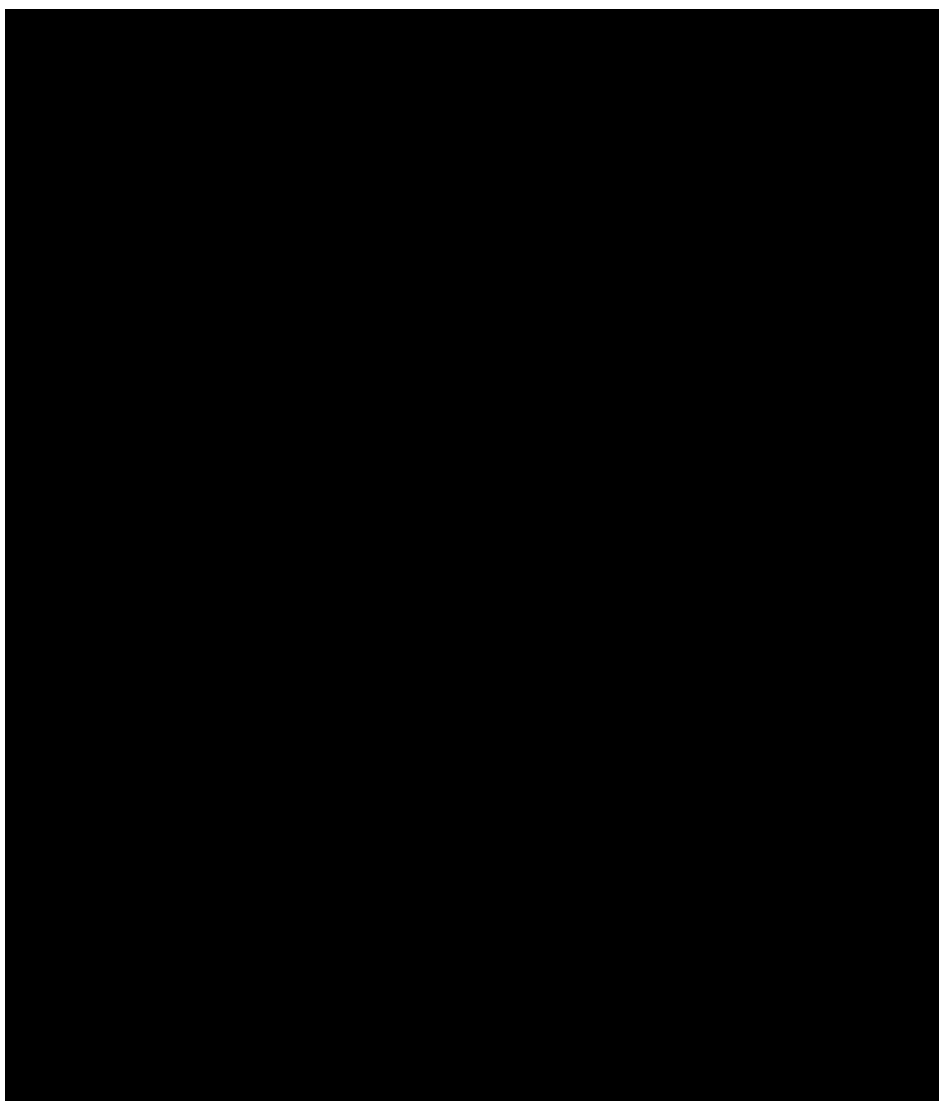


Figure 16 -

### 7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

I tabellen herunder præsenteres resultaterne af de komparative statistiske analyser af hhv. OS og PFS for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$  og for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$ .

**Table 11. Resultater af de komparative analyser**

CPS $\geq 1$ og $< 5$			
Effektmål	Pembrolizumab+kemoterapi KEYNOTE-859 N= 239	Kemoterapi KEYNOTE-859 N= 229	Resultat [30]
Samlet overlevelse (OS)	Median: 11,5 måneder (95 % CI: 10,3; 13,5)	Median: 11,1 måneder (95 % CI: 9,7; 12,0)	0,4 måneder HR: 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median: 6,7 måneder (95 % CI: 5,6; 7,1)	Median: 5,6 måneder (95 % CI: 5,2; 5,7)	1,1 måneder HR: 0,78 (95% CI: 0,64; 0,96)



CPS ≥5	Effektmål	Pembrolizumab+kemoterapi KEYNOTE-859 N= 379	Nivolumab+kemoterapi CheckMate 649 N= 473	Resultat [24]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



#### **7.1.4 Effekt – resultater vedr. samlet overlevelse (OS)**

Som det ses af tabellen ovenfor, krydser konfidensintervallet ikke 1 i analysen af samlet overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi alene for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$ .

De indirekte sammenligninger af pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi fra netværksmetaanalysen peger ikke i retning af betydende forskelle i samlet overlevelse mellem de to kombinationsbehandlinger for så vidt angår subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$ .

Resultaterne skal dog tages med forbehold, da der som nævnt i afsnit 6.1.4 er adskillige faktorer, der gør resultaterne af subgrubeanalyserne her usikre.

#### **7.1.5 Effekt – resultater vedr. progressionsfri overlevelse (PFS)**

Som det ses af tabellen ovenfor, krydser konfidensintervallet ikke 1 i analysen af progressionsfri overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi alene for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og  $< 5$ .

Den indirekte sammenligning af pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi fra netværksmetaanalysen peger ikke i retning af betydende forskelle i progressionsfri overlevelse mellem de to kombinationsbehandlinger for så vidt angår subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq 5$ .

Også her er resultaterne forbundet med usikkerhed.





## 8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk evaluering.

### 8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

NA

#### 8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

NA

##### 8.1.1.1 Ekstrapolering af [effekt mål 1]

NA

**Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effekt mål]**

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
----------------	-----------------------

##### 8.1.1.2 Ekstrapolering af [effekt mål 2]

NA

#### 8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

NA

**Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model**

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
---------------------	----------------------	-----------------------	-----------

### 8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

NA



### 8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

NA

### 8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

NA

### 8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier

NA

**Tabel 14. Estimer i modellen**

	Modelleret gennemsnit [effekt mål] (reference i Excel)	Modelleret median [effekt mål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
--	--	--	--

NA

**Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)**

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------



## 9. Sikkerhed

### 9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

#### KEYNOTE-859

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT)* populationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  fra KEYNOTE-859. APaT populationen består af alle randomiserede patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$ , som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog.

Data er fra interimanalysen efter en median opfølgningstid i CPS  $\geq 1$  subgruppen på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i SOC-gruppen.

[REDACTED]

Uønskede hændelser (*adverse events*) er i studieprotokollen defineret som '*any untoward medical occurrence in a patient or clinical study participant, temporally associated with the use of study treatment, whether or not considered related to the study treatment*'. Progression af sygdommen er ikke en uønsket hændelse. Bivirkninger (*drug-related adverse events*) er uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen.

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse). Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald af den uønskede hændelse samt ændringer i vitalparametre og laboratorieværdier.

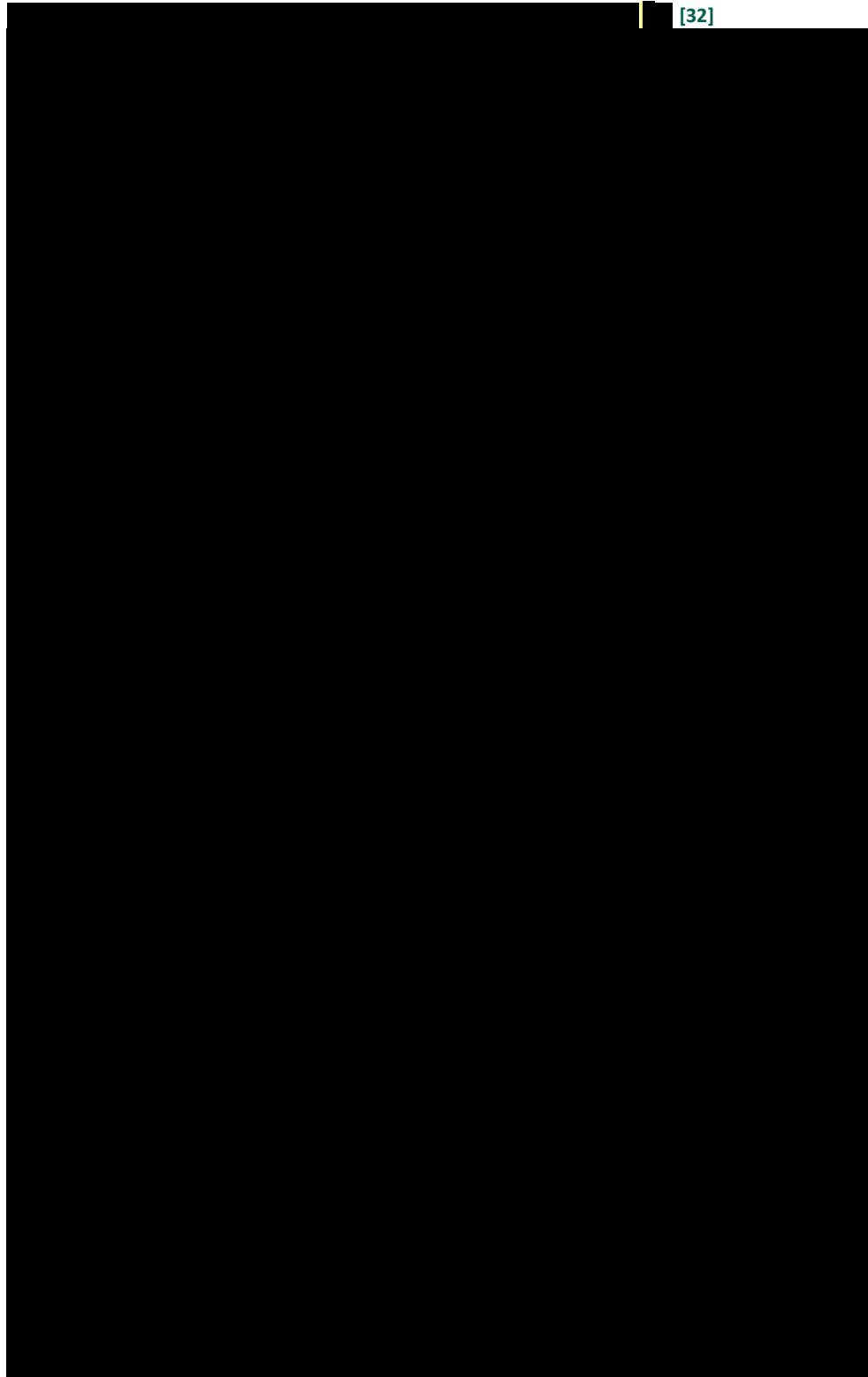
I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i PD-L1 CPS  $\geq 1$  APaT populationen i KEYNOTE-859 samt antal patienter med  $\geq 1$  af disse. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes "adverse events of special interest" (AEOSI). Det er pre-defineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusionsreaktioner, der indgår under AEOSI definitionen og listen findes også i Appendix E. [REDACTED]

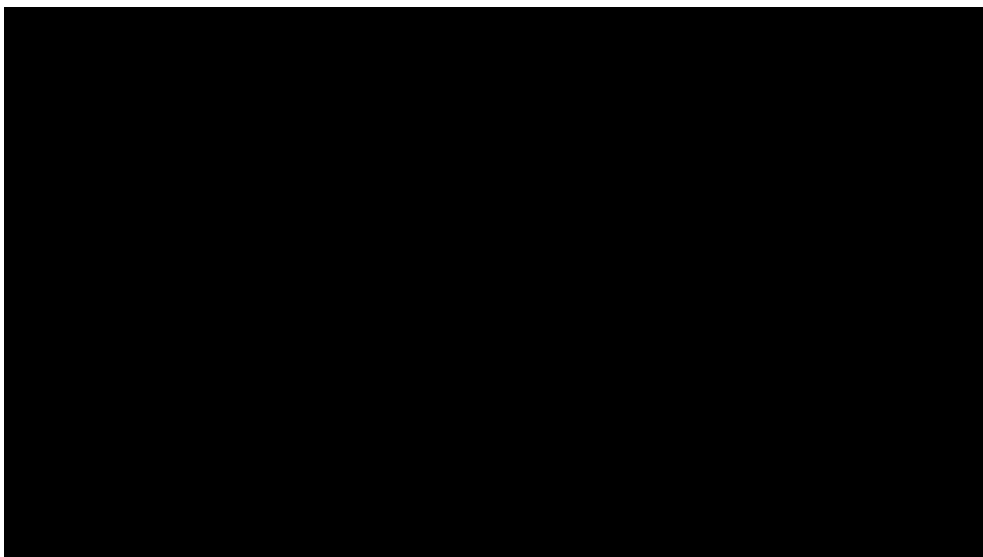
[REDACTED]

I Appendix L vises et referencedatasæt, bestående af poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-859 (uanset niveau af PD-L1-ekspression) og andre studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n=3.123). Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt, er i en lang række forskellige tumortyper (lunge, hoved-



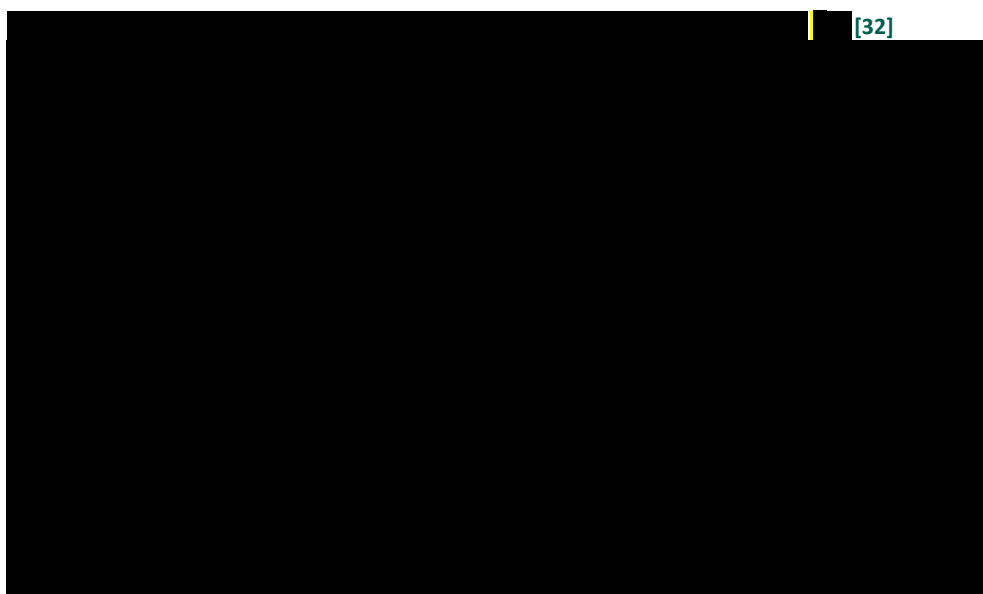
hals kræft, triple-negativ brystkræft, små-cellet lungekræft, spiserørskræft og livmoderhalskræft) inkluderende patienter med forskellige baggrundskarakteristika og at kemoterapiregimerne udgøres af både mono- og kombinationsregimer, der yderligere varierer i behandlingsvarighed.

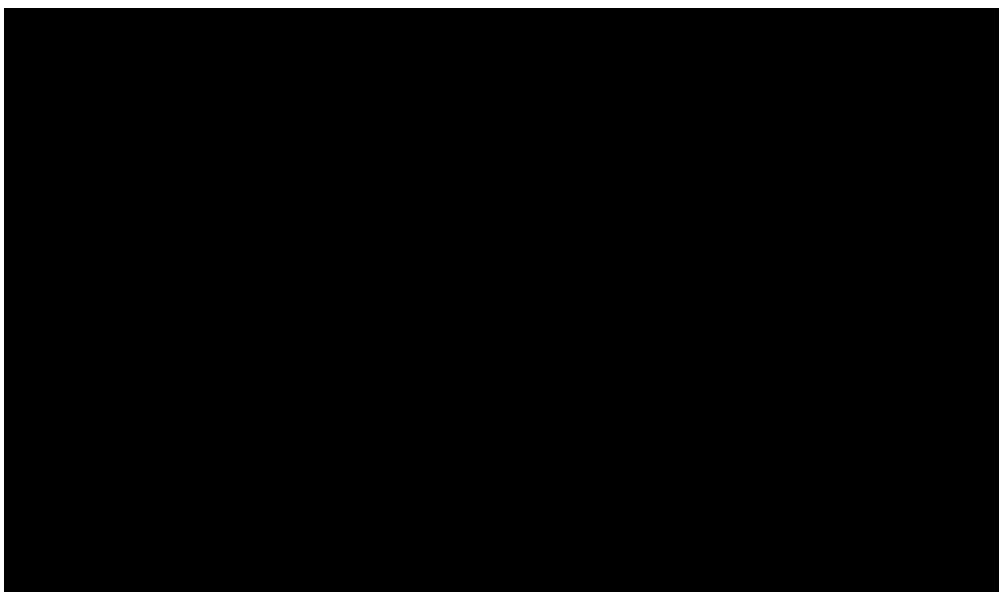




Som det fremgår af Tabel 16 var raten af uønskede hændelser og bivirkninger i pembrolizumab+SOC-gruppen generelt sammenlignelig med raten i SOC-gruppen. Der blev dog observeret flere alvorlige bivirkninger samt CTCAE-grad  $\geq 3$  bivirkninger og uønskede hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen. Ifølge EPARen er den overordnede incidens af uønskede hændelser sammenlignelig med de poolede sikkerhedsdata for alle patienter behandlet med pembrolizumab+kemoterapi i referencedatasættet, som findes i Appendix L [30]. Der var flere patienter i SOC-gruppen, der ophørte behandling af enhver årsag, end i pembrolizumab+SOC-gruppen (86% vs. 95,1%). Der var til gengæld flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der ophørte behandling på grund af en uønsket hændelse end i SOC-gruppen (33,3% vs. 27,1%).

Af Tabel 17 fremgår det, at gastrointestinal sygdom, *general disorders* og infusionsreaktioner, infektioner og infestationer, stofskifte- og ernæringssygdomme samt respiratorisk, torakisk og mediastinal sygdom er de eneste alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos 5% eller flere af patienterne i én af grupperne [32].





Idet der ikke er indsendt en sundhedsøkonomisk model, er Tabellerne 18 og 19 ikke relevante i sagen her.

**Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model**

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator
--------------------	--------------	------------

#### CheckMate 649

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT) all-comers* populationen fra CheckMate 649, da sikkerhedsdata på PD-L1 CPS  $\geq 5$ -populationen ikke er offentlig tilgængelig. *APaT* populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog.

Data er fra interimanalysen med data *cut-off* d. 10. juli 2020. I *all-comers* populationen var den mediane opfølgningstid 13,1 mdr. (0,1–37,5) for nivo+SOC-gruppen og 11,1 mdr. for SOC-gruppen (0–36,6).

Som det ses i Tabel XII blev der rapporteret en uønsket hændelse i 776 patienter (99,2%) i nivolumab+SOC-gruppen og i 752 patienter (98,0%) i SOC-gruppen. Hos 540 patienter i nivolumab+SOC-gruppen (69,1%) samt 456 patienter (59,5%) i SOC-gruppen var disse grad  $\geq 3$ . Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 423 patienter (54,1%) i nivolumab+SOC-gruppen og i 335 i SOC-gruppen (43,7%), mens der var 738 patienter (94,4%) i nivolumab+SOC-gruppen og 679 patienter (88,5%) i SOC-gruppen, der oplevede en bivirkning [31].



**Tabel XII. Oversigt over sikkerhedshændelser i CheckMate 649 i *all-comers* ApaT-populationen [31]**

	Nivolumab+SOC (N=782)	SOC (N=767)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ uønskede hændelser, n (%)	776 (99,2%)	752 (98,0%)	NA
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	423 (54,1%)	335 (43,7%)	NA
Antal CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser <sup>§</sup> , n (%)	540 (69,1%)	456 (59,5%)	NA
Antal bivirkninger, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ bivirkninger, n (%)	738 (94,4%)	679 (88,5%)	NA
Antal og andel af patienter med dosismodifikation <sup>†</sup> , n (%) – som følge af en bivirkning	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	698 (89,3%)	728 (94,9%)	NA
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på	284 (36,3%)	181 (23,6%)	NA



	Nivolumab+SOC (N=782)	SOC (N=767)	Forskel, % (95 % CI)
--	--------------------------	-------------	----------------------

grund af bivirkninger,  
n (%)

De hyppigste rapporterede alvorlige bivirkninger i nivolumab+SOC-gruppen var gastrointestinal sygdom (17% i nivo+SOC-gruppen og 16% i SOC-gruppen), neoplasmer (15,7% i nivo+SOC-gruppen og 13% i SOC-gruppen) og infektioner og infestationer (9,2% i nivo+SOC-gruppen og 4,3% i SOC-gruppen) [31] – se Tabel XIII.

**Tabel XIII - Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i CheckMate 649, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne [31]**

Uønskede hændelser	Nivolumab+SOC (N=782)		SOC (N=767)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
<b>Uønsket hændelse, n (%)</b>				
Gastrointestinal sygdom	133 (17%)	NA	123 (16%)	NA
Infektioner og infestationer	72 (9,2%)	NA	33 (4,3%)	NA
Blod og lymfatisk system <i>disorder</i>	52 (6,6%)	NA	24 (3,1%)	NA
Neoplasmer (benigne, maligne og uspecificerede)	123 (15,7%)	NA	100 (13,0%)	NA
Respiratorisk, torakisk og mediastinal sygdom	45 (5,8%)	NA	29 (3,8%)	NA
<i>General disorders</i> og infusionsreaktioner	40 (5,1%)	NA	30 (3,9%)	NA

\* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).





Som det ses i Figure 17 var de fleste af de immunmedierede bivirkninger grad 1-2 og grad 3-4 bivirkninger var rapporteret i mindre end 5% af patienterne [25].

**Table S7: Treatment-related adverse events with potential immunological cause**

	Nivolumab plus chemotherapy (N=782)		Chemotherapy alone (N=767)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
<b>Select TRAEs*</b>				
Endocrine	107 (14%)	5 (<1%)	3 (<1%)	0
Gastrointestinal	262 (34%)	43 (5%)	207 (27%)	25 (3%)
Hepatic	203 (26%)	29 (4%)	134 (17%)	16 (2%)
Pulmonary	40 (5%)	14 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Renal	26 (3%)	6 (<1%)	8 (1%)	1 (<1%)
Skin	214 (27%)	26 (3%)	105 (14%)	6 (<1%)

Data are n (%). TRAE=treatment-related adverse event. \*Select TRAEs were assessed during treatment and for up to 30 days after the last dose of trial treatment according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

**Figure 17 – Oversigt over bivirkninger med potential immunmedieret årsag i CheckMate 649 [25]**

### Deskriptiv sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er beskrevet for CPS  $\geq 1$  subpopulationen for KEYNOTE 859 og for *all-comers* populationen for CheckMate 649. Sikkerhedsprofilen for nivolumab+SOC i *all-comer* populationen er ifølge CHMP konsistent med den i CPS  $\geq 1$  og CPS  $\geq 5$  [31].



## 9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

NA



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n								



# 10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

**Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet**

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EuroQoL(EQ)-5D-5L	KEYNOTE-859 og CheckMate 649	Instrumentet anvendes både til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet.

## 10.1 Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-VAS

### KEYNOTE-859

#### 10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

Alle helbredsrelaterede livskvalitets-data rapporteres elektronisk ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus, ved besøget i forbindelse med afslutning af behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling. Der var et +/- 7 dages vindue i forbindelse med rapportering af helbredsrelateret livskvalitet. EQ-5D-5L blev så vidt muligt rapporteret inden administration af behandling, bivirkningsvurdering samt vurdering af sygdomsstadie.

Baseret på helbredsrelateret livskvalitets-data fra tidligere studier, der inkluderer immunterapi + kemoterapi til avancerede adenokarcinomer, som for eksempel Checkmate-649, forventes der ikke at være en ændring i helbredsrelateret livskvalitet over tid ift. baseline i KEYNOTE-859 i pemprolizumab+SOC-gruppen. Der forventes også at være en sammenlignelig helbredsrelateret livskvalitet i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen [27].

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [22]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: *mobility*, *self-care*, *usual activities*, *pain/discomfort* og *anxiety/depression*. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opførelsen. Dette instrument har været anvendt i vid udstrækning i kliniske studier indenfor kræft, og publicerede data fra disse studier bekræfter instrumentets validitet og pålidelighed [23]. EQ-5D-5L blev anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias. Da der ikke er foretaget en sundhedsøkonomisk analyse, vises der ikke data på de 5 dimensioner af EQ-5D-5L men udelukkende data for EQ-VAS.



**10.1.2 Dataindsamling**

**Helbredsrelateret livskvalitet (QoL) i patienter med PD-L1 CPS ≥1**

EQ VAS blev anvendt som mål for den overordnede livskvalitet. Data er opgjort for patienter med PD-L1 CPS ≥1, der blev evalueret ved baseline og ved mindst ét senere opfølgningstidspunkt. I Tabel 21 ses antal patienter, for hvem der mangler data – både fordi de er udgået af studiet (*'missing by design'*) og af andre årsager (*'non-completers'*). I Appendix M kan de to komponenter ses separat, og årsagerne til de manglende data fremgår også her.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
------------

[REDACTED]	[32]			
Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier <i>('missing by design' + 'non-completers')</i>	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	<i>('missing by design' + 'non-completers')</i> N (%)	N	N (%)

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Baseline	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet  N	Manglende værdier  ( <i>'missing by design' + 'non- completers'</i> )  N (%)	Forventes at fuldføre  N	Fuldførelse  N (%)
Uge 12				
Uge 18				
Uge 24				
Uge 30				
Uge 36				
Uge 42				
Uge 48				
Uge 54				



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet  N	Manglende værdier  ( <i>'missing by design' + 'non- completers'</i> )  N (%)	Forventes at fuldføre  N	Fuldførelse  N (%)
Uge 60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 72	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 78	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 84	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 90	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 96	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uge 102	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]





[32, 33]

	Pembrolizumab+SOC	SOC	Pembrolizumab+SOC vs. SOC
Baseline (VAS)			
Uge 18 (VAS)			
Ændring fra baseline til uge 18 (VAS) (LS Mean)			

**CheckMate 649**

**Helbredsrelateret livskvalitet (QoL) i patienter med PD-L1 CPS ≥5**

EQ-VAS blev anvendt som mål for den overordnede livskvalitet. Data er publiceret for patienter med PD-L1 CPS ≥5, der blev evalueret ved baseline og ved mindst et senere opfølgningstidspunkt med en opfølgningstid på minimum 24 måneder fra database cut-off i maj 2021 [27].

Alle PRO-data rapporteres i behandlingsfasen hver 6 uge +/- 3 dage fra cyklus 1 dag 1. I opfølgningsfasen rapporteres PRO på opfølgningsbesøg 1 (30 dage efter sidste dosis), opfølgningsbesøg 2 (84 dage efter opfølgningsbesøg 1) og derefter hver 3 mdr. enten ved telefonisk kontakt eller besøg.

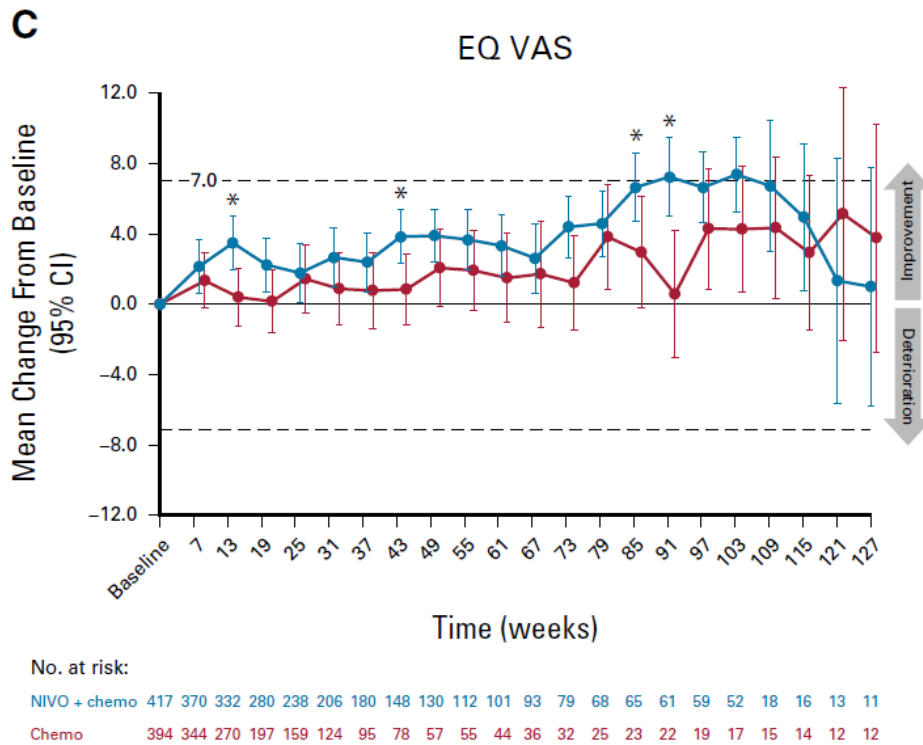


Tabel XIV - Mønster med manglende data og fuldførelse i patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$  fra CheckMate 649 [36]

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers') N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
<b>Baseline</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 5 SOC: 6	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 417 (98,8%) SOC: 394 (98,5%)
<b>Uge 7</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 47 SOC: 53	Nivo+SOC: 402 SOC: 372	Nivo+SOC: 375 (93,3%) SOC: 347 (93,3%)
<b>Uge 13</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 88 SOC: 126	Nivo+SOC: 369 SOC: 314	Nivo+SOC: 334 (90,5%) SOC: 274 (87,3%)
<b>Uge 19</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 139 SOC: 201	Nivo+SOC: 322 SOC: 246	Nivo+SOC: 283 (87,9%) SOC: 199 (80,9%)
<b>Uge 25</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 181 SOC: 239	Nivo+SOC: 273 SOC: 186	Nivo+SOC: 241 (88,3%) SOC: 161 (86,6%)
<b>Uge 31</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 213 SOC: 239	Nivo+SOC: 228 SOC: 146	Nivo+SOC: 209 (91,7%) SOC: 124 (84,9%)
<b>Uge 37</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 241 SOC: 305	Nivo+SOC: 201 SOC: 117	Nivo+SOC: 181 (90,0%) SOC: 95 (81,2%)
<b>Uge 43</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 271 SOC: 322	Nivo+SOC: 170 SOC: 90	Nivo+SOC: 151 (88,8%) SOC: 78 (86,7%)
<b>Uge 49</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 389 SOC: 343	Nivo+SOC: 151 SOC: 65	Nivo+SOC: 133 (88,1%) SOC: 57 (87,7%)
<b>Uge 55</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 308 SOC: 345	Nivo+SOC: 134 SOC: 61	Nivo+SOC: 114 (85,1%) SOC: 55 (90,2%)
<b>Uge 61</b>	Nivo+SOC: 422 SOC: 400	Nivo+SOC: 318 SOC: 356	Nivo+SOC: 123 SOC: 49	Nivo+SOC: 104 (84,6%) SOC: 44 (89,8%)



Tidspunkt	Population for helbredsrelate ret livskvalitet	Manglende værdier ( <i>'missing by design'</i> + <i>'non-completers'</i> )	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
<b>Uge 67</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 327	Nivo+SOC: 107	Nivo+SOC: 95 (88,8%)
	SOC: 400	SOC: 364	SOC: 42	SOC: 36 (85,7%)
<b>Uge 73</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 340	Nivo+SOC: 94	Nivo+SOC: 82 (87,2%)
	SOC: 400	SOC: 368	SOC: 36	SOC: 32 (88,9%)
<b>Uge 79</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 353	Nivo+SOC: 87	Nivo+SOC: 69 (79,3%)
	SOC: 400	SOC: 375	SOC: 28	SOC: 25 (89,3%)
<b>Uge 85</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 356	Nivo+SOC: 79	Nivo+SOC: 66 (83,5%)
	SOC: 400	SOC: 377	SOC: 26	SOC: 23 (88,5%)
<b>Uge 91</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 360	Nivo+SOC: 72	Nivo+SOC: 62 (86,1%)
	SOC: 400	SOC: 378	SOC: 25	SOC: 22 (88%)
<b>Uge 97</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 362	Nivo+SOC: 68	Nivo+SOC: 60 (88,2%)
	SOC: 400	SOC: 381	SOC:21	SOC: 19 (90,5%)
<b>Uge 103</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 370	Nivo+SOC: 59	Nivo+SOC: 52 (88,1%)
	SOC: 400	SOC: 383	SOC: 19	SOC: 17 89,5%)
<b>Uge 109</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 404	Nivo+SOC: 19	Nivo+SOC: 18 (94,7%)
	SOC: 400	SOC: 385	SOC:17	SOC: 15 (88,2%)
<b>Uge 115</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 406	Nivo+SOC: 18	Nivo+SOC: 16 88,9%)
	SOC: 400	SOC: 386	SOC: 15	SOC: 14 (93,3%)
<b>Uge 121</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 409	Nivo+SOC: 15	Nivo+SOC: 13 (86,7%)
	SOC: 400	SOC: 388	SOC: 14	SOC: 12 (85,7%)
<b>Uge 127</b>	Nivo+SOC: 422	Nivo+SOC: 411	Nivo+SOC: 11	Nivo+SOC: 11 (100%)
	SOC: 400	SOC: 387	SOC: 13	SOC: 12 (92,3%)



**Figure 19 - Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline over tid i CheckMate 649 [27]**

Over 90% af patienterne besvarede EQ-VAS ved baseline, og der var besvarelser fra  $\geq 80\%$  ved hovedparten af de efterfølgende opfølgningstidspunkter, hvor  $\geq 10$  patienter havde mulighed for at besvare. Baseline-niveauerne var konsistente mellem de to behandlingsarme. Opgørelserne var alene deskriptive, og resultaterne indikerer, at patienter i løbet af opfølgningen opnåede højere score end ved baseline, uanset behandlingsarm (se Figure 19). Patienter i behandling med nivolumab+SOC havde numerisk lidt højere scores for livskvalitet sammenlignet med patienter i SOC-gruppen ved hovedparten af de evaluerede tidspunkter. Resultaterne er dog forbundet med usikkerhed, idet antallet af besvarelser blev reduceret over tid. Det gælder særligt for SOC-gruppen, hvor frafaldet skete hurtigere end i nivolumab+SOC-gruppen [11, 27].

#### Deskriptiv sammenligning af livskvalitet

Ovenstående indikerer, at patienterne har en uændret helbredsrelateret livskvalitet under behandlingsforløbene i både KEYNOTE-859 og CheckMate 649.

## 10.2 Nytteværdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model

NA

### 10.2.1 HSUV-beregning

NA



#### 10.2.1.1 Mapping

NA

#### 10.2.2 Beregning af disutility-værdier

NA

#### 10.2.3 HSUV-resultater

NA

Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

### 10.3 Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

NA

#### 10.3.1 Studiedesign

NA

#### 10.3.2 Dataindsamling

NA

#### 10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

NA

#### 10.3.4 Resultater for HSUV og disutility

NA

Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------



**Table 25. Overview of literature-based utility values (HSUV'er)**

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

## 11. Resourceforbrug og tilknyttede omkostninger

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse.

### 11.1 Lægemedelomkostninger - intervention og komparator

NA

**Table 26. Lægemedelomkostninger anvendt i modellen**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]
------------	--------	-------------------	----------------------------------

### 11.2 Lægemedelomkostninger - co-administration

NA

### 11.3 Administrationsomkostninger

NA

**Table 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen**

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
---------------------	----------	---------------------------	----------	-----------

### 11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

NA



**Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen**

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
-----------	----------	------------------------	----------	-----------

## 11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

NA

**Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser**

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
----------	----------------------------

## 11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

NA

**Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
------------	--------	-------------------	-------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

## 11.7 Patientomkostninger

NA

**Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen**

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
-----------	-------------------------------------



## 11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulante rehabilitering og palliativ pleje)

NA

# 12. Resultater

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse.

## 12.1 Oversigt over base case

NA

**Tabel 32. Oversigt over base case**

Funktion	Beskrivelse
----------	-------------

### 12.1.1 Base case-resultater

NA

**Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater**

	[Intervention]	[Komparator]	Forskel
--	----------------	--------------	---------

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

## 12.2 Følsomhedsanalyser

NA

### 12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

NA





**Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser**

Ændring	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
---------	------------------------------	---	---------------------------------	--------------------

### 12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

## 13. Budgetkonsekvensanalyse

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces er der ikke foretaget en vurdering af budgetkonsekvenserne

**Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)**

**Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)**

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
------	------	------	------	------

**Budgetkonsekvens**

**Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen**

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
------	------	------	------	------



## 14. Liste over eksperter

NA



## 15. Referencer

1. *Kliniske retningslinjer - onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel.* 2023.
2. *Kræftens bekæmpelse - om spiserøret.* 2023 [cited 2023 7/8]; Available from: <https://www.cancer.dk/spiseroerskraeft-oesofagusancer/biologi-spiseroeret/#:~:text=Kr%C3%A6ft%20i%20spiser%C3%B8ret%20opst%C3%A5r%20s%C3%A6dvanligvis,spiser%C3%B8ret%20ved%20overgangen%20til%20maves%C3%A6kken.>
3. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2022.* 2023: [https://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685\\_degcaarsrapport-2022.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685_degcaarsrapport-2022.pdf).
4. Karimi, P., et al., *Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(5): p. 700-13.
5. *Kræftens bekæmpelse - symptomer på mavesækskræft.* 2023 [cited 29/03/2023; Available from: <https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer-mavekraeft/>.
6. *NORDCAN - association of the Nordic cancer Registries.* 2023 [cited 2023 09/08/23]; Available from: [https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/bars?cancers=70&sexes=1\\_2&populations=208](https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/bars?cancers=70&sexes=1_2&populations=208).
7. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2021.* 2022.
8. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2020.* 2021.
9. Ruschoff, J., et al., *HER2 testing in gastric cancer: a practical approach.* *Mod Pathol*, 2012. **25**(5): p. 637-50.
10. Rha, S.Y., et al., *Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.* *Lancet Oncol*, 2023. **24**(11): p. 1181-1195.
11. *Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør og PD-L1 CPS  $\geq$  5.* 2022: <https://medicinraadet.dk/media/y5oatvan/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivo-kemo-til-adenokarcinom-i-maves%C3%A6k-mavemund-eller-spiser%C3%B8r-vers-1-0-x.pdf>.
12. *Kliniske retningslinjer - Kirurgisk behandling af patienter med primært adenokarcinom i ventriklen.* 2023.
13. *Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemo- terapi til førstelinjebehandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert I, hos voksne med PD-L1 CPS  $\geq$  10.* 2022: <https://medicinraadet.dk/media/zdyffnfm/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-m-kemo-til-spiser%C3%B8rskr%C3%A6ft-vers-1-0-x-adlegacy.pdf>.
14. Rha, S.Y., et al., *Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial - Supplementary information incl protocol.* *Lancet Oncol*, 2023. **24**(11): p. 1181-1195.
15. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Fluorouracil "Accord".* 2021.
16. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Cisplatin "Accord".* 2023.



17. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Capecitabin "Zentiva"* 2022.
18. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Oxaliplatin "Actavis"*. 2023.
19. *Kliniske retningslinjer - esophagus- og ventrikelcancer - patologi, diagnostiske metoder og stadietinddeling*. 2023.
20. Janjigian, Y.Y., et al., *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2021. **398**(10294): p. 27-40.
21. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
22. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*, 2001. **33**(5): p. 337-43.
23. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. **5**: p. 70.
24. Merck Sharp & Dohme LLC. *Systematic literature review and network meta-analyses of first-line treatments for HER2-negative locally advanced unresectable or metastatic gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinoma. PD-L1 CPS  $\geq$  5 NMA results memo. (CONFIDENTIAL)*. 2024. . 2023.
25. Janjigian, Y.Y., et al., *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial\_ SUPPLEMENTAL INCL PROTOCOL*. *Lancet*, 2021. **398**(10294): p. 27-40.
26. Shitara, K., et al., *Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer*. *Nature*, 2022. **603**(7903): p. 942-948.
27. Moehler, M., et al., *Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649*. *J Clin Oncol*, 2023. **41**(35): p. 5388-5399.
28. Lowery, M., et al., *1516P Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma*. *Annals of Oncology*, 2023. **34**: p. S854-S855.
29. Janjigian YY, S.K., Moehler MH, et al. *Nivolumab, Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649*. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. **41**: p. 291-291.
30. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 12 Oct 2023,(Keynote 859) EMA/CHMP/345236/2023*. 2023.
31. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 16 Sep 2021 (Checkmate 649), Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096*. 2021.
32. Merck Sharp & Dohme LLC. *Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 859 interim analysis (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
33. Lowery, M.W., Lucjan & Oh, D-Y & Shiu, Kai-Keen & Weber, P. & Bai, Y. & Lee, J. & Rivera, Florida & Alves, G. & Garrido, Marcelo & Fernández, M. & Li, J. & Cil, T. & Cruz, Franchezka & Qin, S. & Yin, L. & Valderrama, A. & Bordia, S. & Rha, S., *1516P Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-*



- negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. Annals of Oncology, 2023. 34.*
34. Chau, I., et al., *The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma-- individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. Ann Oncol, 2009. 20(5): p. 885-91.*
  35. Ha, G.Y., et al., *Comparison of survival outcomes according of patients with metastatic gastric cancer receiving trastuzumab with systemic chemotherapy. Korean J Clin Oncol, 2020. 16(2): p. 63-70.*
  36. Moehler, M., et al., *Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649\_supplemental. J Clin Oncol, 2023. 41(35): p. 5388-5399.*
  37. Dias S WN, S.A., Ades AE., *Decision Support Unit Technical Support Documents. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2023.*
  38. Jansen, J.P. and S. Cope, *Meta-regression models to address heterogeneity and inconsistency in network meta-analysis of survival outcomes. BMC Med Res Methodol, 2012. 12: p. 152.*



## Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier

Studienavn: KEYNOTE-859		NCT-nummer: NCT03675737	
<b>Formål</b>	Formålet med studiet var at sammenligne effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi med kemoterapi til 1. linjebehandling af patienter med fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.		
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	<p>Data fra interimanalysen er publiceret i følgende artikel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rha et al 2023: <i>Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial</i>; Lancet Oncol 2023; 24: 1181–95 [10]</li> </ul> <p>Helbredrelateret livskvalitet er blevet præsenteret i følgende abstract:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lowery MA, et al.: 1516P Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. Annals of Oncology. 2023. 34. S854-S855. 10.1016/j.annonc.2023.09.1429. [33]</li> </ul> <p>Ansøgningen baserer sig på data fra ovennævnte publikation, offentlige tilgængelige resultater gengivet i EMAs EPAR [30] og på fortrolige resultater (<i>data on file</i>) [32]</p>		
<b>Studietype og -design</b>	<p>KN-859 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 vha. et centralt, interaktivt <i>voice/web response</i> system. Tildeling af behandling skete dobbelt-maskeret. Cross-over var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Vesteuropa, Israel, Nordamerika og Australien vs Asien vs resten af verden), PD-L1 status (positiv [CPS ≥ 1] vs negativ [CPS &lt; 1]) og kemoterapi (FP vs CAPOX).</p> <p>På baggrund af subgruppeanalyserne har EMA godkendt pembrolizumab til patienter med PD-L1 CPS ≥1.</p> <p>Studiet er fortsat igangværende. Denne ansøgning baserer sig på resultater fra den eneste planlagte interimanalyse.</p>		
<b>Antal forsøgsdeltagere (N)</b>	<p>N = 1579</p> <p>N = 1235 (CPS ≥ 1)</p> <p>N = 468 (CPS ≥ 1 og &lt;5)</p> <p>N= 231 (CPS ≥ 5 og &lt;10)</p> <p>N= 767 (CPS ≥ 5)</p>		



Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737

N= 812 (CPS &lt;5)

<b>Primære inklusionskriterier</b>	<p><i>Has histologically or cytologically confirmed diagnosis of locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma with known programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression status</i></p> <p><i>Has human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative cancer</i></p> <p><i>Male participants must agree to use contraception during the treatment period and through 95 days after the last dose of chemotherapy, refrain from donating sperm, and be abstinent from heterosexual intercourse, as their preferred and usual lifestyle, and agree to remain abstinent or must agree to use contraception per study protocol unless confirmed to be azoospermic during this periode.</i></p> <p><i>Female participants who are not pregnant, not breastfeeding, and at least one of the following conditions applies: not a woman of childbearing potential (WOCBP) OR is a WOCBP who agrees to use contraception or be abstinent from heterosexual intercourse, as their preferred and usual lifestyle, during the treatment period and through 180 days after the last dose of chemotherapy or through 120 days after the last dose of pembrolizumab, whichever is last, and agrees not to donate eggs to others or freeze/store for her own use for the purpose of reproduction during this period</i></p> <p><i>Has measurable disease per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) as assessed by investigator assessment</i></p> <p><i>Has provided archival tumor tissue sample or newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated</i></p> <p><i>Has provided tumor tissue sample deemed adequate for PD-L1 biomarker analysis</i></p> <p><i>Has provided tumor tissue sample for microsatellite instability (MSI) biomarker analysis</i></p> <p><i>Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 within 3 days prior to the start of study intervention</i></p> <p><i>Has adequate organ function as demonstrated by laboratory testing within 10 days prior to the start of study treatment</i></p>
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<p><i>Has squamous cell or undifferentiated gastric cancer</i></p> <p><i>Has had major surgery, open biopsy, or significant traumatic injury within 28 days prior to randomization, anticipation of the need for major surgery during the course of study intervention, or has not recovered adequately from the toxicity and/or complications from previous surgery</i></p> <p><i>Has preexisting peripheral neuropathy &gt;Grade 1</i></p>



Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737

*Is a WOCBP who has a positive urine pregnancy test within 24 hours for urine or within 72 hours for serum prior to randomization or treatment allocation*

*Has had previous therapy for locally advanced, unresectable or metastatic gastric/GEJ cancer. Participants may have received prior neoadjuvant and/or adjuvant therapy as long as it was completed  $\geq$ 6 months prior to randomization*

*Has received prior therapy with an anti-programmed cell death (PD)-1, anti-PD-L1 or anti-programmed cell death ligand 2 (PD-L2) agent or with an agent directed to another stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (e.g., cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), OX-40, CD137)*

*Has received prior systemic anticancer therapy including investigational agents within 4 weeks prior to randomization or has not recovered from all adverse events (AEs) due to any previous therapies to  $\leq$ Grade 1 or baseline*

*Has received prior radiotherapy within 2 weeks prior to study start or has not recovered from all previous radiation-related toxicities, required corticosteroids, and have not had radiation pneumonitis. A 1-week washout is permitted for palliative radiation ( $\leq$ 2 weeks of radiotherapy) to non-central nervous system (CNS) disease*

*Has received a live or live-attenuated vaccine within 30 days prior to the first dose of study treatment*

*Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to the first dose of study treatment*

*Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of study treatment*

*Has a known additional malignancy that is progressing or has required active treatment within the past 5 years with the exception of basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma in situ (eg, breast carcinoma, cervical cancer in situ) that have undergone potentially curative therapy*

*Has known active CNS metastases and/or carcinomatous meningitis*

*Has severe hypersensitivity ( $\geq$ Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients*

*Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years*

*Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis*

*Has an active infection requiring systemic therapy*





Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737

*Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection*

*Has a known history of Hepatitis B (defined as Hepatitis B surface antigen [HBsAg] reactive) or known active Hepatitis C virus (defined as Hepatitis C virus [HCV] ribonucleic acid [RNA] detected qualitatively) infection*

*Has a known history of active tuberculosis*

*Has hypokalemia (serum potassium less than the lower limit of normal)*

*Has hypomagnesemia (serum magnesium less than the lower limit of normal)*

*Has hypocalcemia (serum calcium less than the lower limit of normal)*

*Has a history or current evidence of any condition (eg, known deficiency of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase), therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the study, interfere with the participant's participation for the full duration of the study, or is not in the best interest of the participant to participate, in the opinion of the treating investigator*

*Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with the participant's ability to cooperate with the requirements of the study*

*Is pregnant or breastfeeding or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 180 days after the last dose of chemotherapy or through 120 days after the last dose of pembrolizumab, whichever is last*

*Has had an allogenic tissue/solid organ transplant*

*Has a known severe hypersensitivity ( $\geq$  Grade 3) to any of the study chemotherapy agents (including, but not limited to, infusional 5-fluorouracil or oral capecitabine) and/or to any of their excipients*

*For participants taking cisplatin: has Grade  $\geq$ 2 audiometric hearing loss*

**Intervention**

Pembrolizumab 200 mg administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus i op til 35 cykler (ca 2 års behandling) i kombination med

CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus) eller med

FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)

N = 618 (CPS  $\geq$  1)

**Komparator(er)**

CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)



Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737

eller

FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)

N = 617 (CPS ≥ 1)

**Opfølgningstid**

Denne ansøgning baserer sig på den eneste interimanalyse (database cutoff 3. okt 2022), hvor den mediane opfølgningstid i CPS<sub>≥1</sub> subgruppen var 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i SOC-gruppen. I *all-comers* populationen var den mediane opfølgningstid 12,9 mdr. (0,2-45,9) for pembrolizumab+SOC-gruppen og 11,6 mdr. (0,1 – 45,5). for SOC-gruppen.

**Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?**

NA

**Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter****Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:****- Primære endepunkt:**

Samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.

**- Sekundære endepunkter:**

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineret som tiden fra randomisering til første dokumenteret sygdoms progression RECIST 1.1 og vurderet ved *blinded, independent, central review* (BICR) eller død af enhver årsag, hvadend der kommer først.

Sikkerhed i form af uønskede hændelser (AEs).

**- Eksplorative endepunkter:**

Helbredsrelateret livskvalitet målt ved den generiske skala EQ-5D-5L

**Endepunkter ikke inkluderet i ansøgningen:****- Sekundære endepunkter:**

Objektiv responsrate (ORR) per RECIST 1.1 og vurderet ved BICR

*Duration of response* (DOR)

*Treatment discontinuation due to AEs*

**- Eksplorativt endepunkter:**

Helbredsrelateret livskvalitet ved brug af skalaerne EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-STO22.

PFS og ORR per modified RECIST1,1 vurderet af investigator



Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737**Analysemetode**

Alle analyser af effekt er foretaget i *intention-to-treat* (ITT) populationer og analyser af sikkerhed er foretaget i *as-treated* populationer.

Studiet havde som nævnt ovenfor OS som det primære endepunkt. Den primære hypotese for OS blev undersøgt ved brug af en stratificeret log-rank test. Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model med *Efron's method of tie handling* med behandling som covariat. Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.

I studiet testes følgende hypoteser:

Primære objektiv	Primære endepunkt
<b>Formål:</b> At sammenligne OS mellem behandlingsgrupperne <b>Hypotese:</b> Pembrolizumab+SOC er superior over SOC ifht OS H3: OS <i>all comers</i> H1: OS CPS $\geq 10$ H2: OS CPS $\geq 1$	<b>Overall Survival (OS):</b> Tid fra randomisering til død af enhver årsag
<b>Sekundære formål</b>	
<b>Formål:</b> At sammenligne PFS mellem behandlingsgrupper. <b>Hypotese:</b> Pembro + SOC er superior over SOC ifht PFS vurderet vha RECIST1,1, ved BICR H4: PFS CPS $\geq 10$ H5: PFS CPS $\geq 1$ H6: <i>PFS all comers</i>	<b>Progression Free Survival (PFS):</b> Tiden fra randomisering til den første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der kommer først
<b>Formål:</b> At sammenligne objective response rate (ORR) mellem behandlingsgrupper. <b>Hypotese:</b> Pembro+SOC er superior over SOC ifht ORR vurderet vha RECIST1,1 ved BICR H7: ORR CPS $\geq 10$ H8: ORR CPS $\geq 1$ H9: ORR <i>all comers</i>	<b>Objective Response (OR):</b> Complete Response (CR) eller partial response (PR)
<b>Formål:</b> At estimere længden af respons (duration of response (DOR)) vha RECIST1,1 ved BICR for hver behandlingsgruppe	<b>Duration of Response (DOR):</b> Tiden fra første respons (CR eller PR) til efterfølgende sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der kommer først.
<b>Formål:</b> At vurdere toxicitet og tolerabilitet af pembro+SOC ved andelen af bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bivirkninger</li> <li>- Afbrydelse af behandling pga bivirkninger</li> </ul>
<b>Tertiære formål</b>	
<b>Formål:</b> At sammenligne ændringerne fra baseline i Health-related Quality of Life (HRQoL) (vha EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-STO22) hos patienter behandlet med pembro+SOC med patienter behandlet med SOC alene.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EORTC QLQ-C30</li> <li>- EORTC QLQ-STO22</li> </ul>
<b>Formål:</b> At karakterisere utilities ved at bruge EuroQoL-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L) hos patienter behandlet med pembro+SOC sammenlignet med patienter behandlet med SOC alene.	Health utility scores vurderes fra EQ-5D-5L

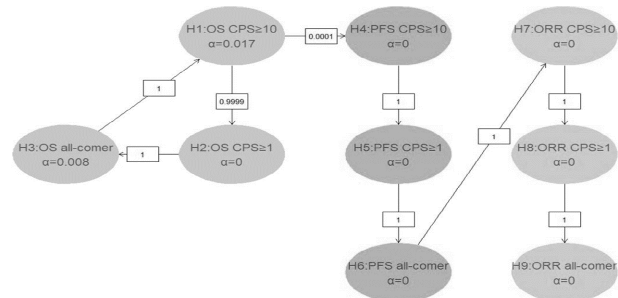


Studienavn: KEYNOTE-859

NCT-nummer:  
NCT03675737

Den statistiske plan havde et overordnet alfa for studiet, som var kontrolleret ved *one-sided*  $\alpha$  på 0,025 for alle sammenligninger. For at kontrollere for multiple test anvendtes den grafiske metode af Maurer og Bretz, som er illustreret i figuren herunder. Som det kan ses, er der initialt allokeret  $\alpha$  på 0,008 til OS (all comers) og  $\alpha$  på 0,017 til OS i PD-L1 CPS  $\geq 10$ . Hvis nul hypotesen for OS i PD-L1 CPS  $\geq 10$  gruppen bliver afvist kan OS testes for PD-L1 CPS  $\geq 1$  gruppen med en  $\alpha$  på 0,017. Hvis nul hypotesen bliver afvist for både all comers- og PD-L1 CPS  $\geq 10$  populationen kan OS i PD-L1 CPS  $\geq 1$  populationen blive testet med en  $\alpha$  på 0,025. Hvis nul hypotesen bliver afvist for både all comers-, PD-L1 CPS  $\geq 10$ - samt PD-L1 CPS  $\geq 1$  populationen kan de sekundære endepunkter testes hierarkisk ved brug af en sekventiel test strategi med et one-sided  $\alpha$  på 0,025. Hvor meget hver *allocation* vægtes fra én hypotese til den næste, er illustreret ved tallene i boksene i figuren.

Den planlagte *sample size* for PD-L1 CPS  $\geq 1$  populationen var ca 1235 patienter baseret på en forventet prævalence på 78% af alle patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 CPS  $\geq 1$ .



**Note:** There is no initial alpha assigned to any PFS or ORR hypotheses. The testing for PFS or ORR hypotheses (H4-9) to be performed on IA after all OS null hypotheses (H1, H2, and H3) are rejected, and the testing alpha bound is 0.025.

**Undergruppeanalyser** Studiet var tilstrækkeligt powered til at foretage statistisk analyse på OS, PFS og ORR i henholdsvis all-comers og patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  samt PD-L1 CPS  $\geq 10$  ved at følge strategien beskrevet ovenfor.

For at vurdere om behandlingens effekt er konsistent på tværs af subgrupper blev der desuden foretaget en ustratificeret subgruppeanalyse på OS, PFS og ORR med følgende variable: alder (<65 vs  $\geq 65$  år), køn (kvinde vs mand), race (asian vs non-asian), geografisk region (Vesteuropa, Israel, Nordamerika og Australien vs rest of the world), PD-L1 CPS score (<1 vs  $\geq 1$ ), kemoterapi-regime (FP vs CAPOX), MSI status (MS-H vs non-MSI), ECOG status (0 vs 1), sygdomsstatus (local avanceret vs metastatisk), primær lokation (mavesæk vs mavemund), histologisk subtype (diffuse vs intermediate vs intestinal), lever metastaser (ja vs nej), tidligere gastrektomi eller oesofagektomi (ja vs nej), tumour byrde (mindre end medianen vs medianen eller højere), og antal af metastaser ( $\leq 2$  vs  $\geq 3$ ).

Efter et krav fra EMA blev der desuden foretaget en posthoc eksplorativ analyse på effekt-endepunkterne PFS og OS baseret på PD-L1 CPS



**Studienavn: KEYNOTE-859**

**NCT-nummer:  
NCT03675737**

cutpoint 5. Som beskrevet tidligere var dette ikke et analytisk valideret cutpoint, og data skal derfor fortolkes med forsigtighed.

**Andre relevante  
oplysninger**

**Studienavn: CheckMate 649**

**NCT-nummer:  
NCT02872116**

**Formål**

Formålet med studiet er at sammenligne, hvor længe patienter med adenokarcinomer i mavesæk, mavemund eller spiserør lever efter at have modtaget nivolumab og ipilimumab eller nivolumab og kemoterapi sammenlignet med patienter, der får kemoterapi alene

**Publikationer – titel,  
forfatter, tidsskrift, år**

Data fra interimanalysen med data cutoff maj 2020 er publiceret i følgende artikel:

- Janjigian et al 2021: *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial*; Lancet Oncol 2021; 398: 27–40 [20]

Der er publiceret data efter minimums 2 års opfølgningstid med cutoff maj 2021 i følgende artikel:

- Shitara K et al: *Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-esophageal cancer*. Nature 2022; 603: 942–8 [26]

Desuden blev et abstract publiceret og præsenteret med 3 års opfølgingsdata:

- Janjigian YY, et al. *Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(4\_suppl):291-291. doi:10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.291 [29]

Helbredrelateret livskvalitet data fra den endelig analyse med data cutoff maj 2021 er publiceret i artiklen

- Mohler et al 2023: *Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649*. J Clin Oncol, 2023. 41(35): p. 5388-5399 [27]

Ansøgningen baserer sig på data fra ovennævnte publikationer, Medicinrådets vurderingsrapport af CheckMate 649 [11] samt offentlige tilgængelige resultater gengivet i EMAs EPAR [31].



Studienavn: CheckMate 649

NCT-nummer:  
NCT02872116

**Studietype og -design** Checkmate 649 er et internationalt, multicenter, randomiseret, open-label, placebo-kontrolleret, fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 vha. en interaktivt *web response* teknologi. Cross-over var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret efter region (Asien vs USA og Canada vs resten af verden), PD-L1 status (tumor proportional score (TPS) PD-L1-ekspression ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  or indeterminate), ECOG status 0 vs 1 og kemoterapi (XELOX vs FOLFOX).

Under rekruttering til studiet viste andre data at PD-L1 scoren CPS var bedre associeret med effekt af anti-PD-1 behandling end TPS. Der blev derfor foretaget en protokol-ændring, hvor den primære population blev ændret til patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Rekruttering foregik stadig uafhængig af PD-L1 status.

På baggrund af subgruppeanalyserne har EMA godkendt nivolumab til patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$ .

---

**Antal forsøgsdeltagere (N)** N = 1581 (ITT)  
N = 1296 (CPS  $\geq 1$ )  
N = 955 (CPS  $\geq 5$ )

---

**Primære inklusionskriterier** *Main inclusion criteria*

a) *Males and Females,  $\geq 18$  years of age.*

b) *All subjects must have inoperable, advanced or metastatic GC or GEJ or distal esophageal carcinoma and have histologically confirmed predominant adenocarcinoma. The documentation of GEJ involvement can include biopsy, endoscopy, or imaging.*

c) *Subject must be previously untreated with systemic treatment (including HER 2 inhibitors) given as primary therapy for advanced or metastatic disease.*

d) *Allowed Prior Therapies: Prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy and/or chemoradiotherapy for GC or GEJ cancer are permitted as long as the last administration of the last regimen (whichever was given last) occurred at least 6 months prior to randomization. Palliative radiotherapy is allowed and must be completed 2 weeks prior to randomization.*

e) *Subject must have at least one measurable lesion or evaluable disease by CT or MRI per RECIST 1.1 criteria; radiographic tumour assessment should be performed within 28 days prior to randomization.*

f) *ECOG performance status score of 0 or 1.*

g) *Tumour tissue must be provided for biomarker analyses. In order to be randomized, a subject must have an evaluable PD-L1 expression classification ( $\geq 1\%$  or  $< 1\%$ , or indeterminate) as determined by the central lab. Subjects with non-evaluable results will not be allowed to be randomized. Either a formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue*

---



Studienavn: CheckMate 649

NCT-nummer:  
NCT02872116

*block or unstained tumour tissue sections, with an associated pathology report, must be submitted for biomarker evaluation prior to randomization. The tumour tissue sample may be fresh or archival if obtained within 6 months prior to randomization, and there can have been no systemic therapy (e.g. adjuvant) given after the sample was obtained. Tissue must be a core needle biopsy, excisional or incisional biopsy.*

*h) Subject re-enrolment: this study permits the re-enrolment of a subject who has discontinued the study as a pre-treatment failure (i.e. subject has not been randomized). If re-enrolled, the subject must be re-consented.*

**Primære  
eksklusionskriterier**

*Main exclusion criteria*

*a) Known HER2 positive status.*

*b) Subjects with untreated known CNS metastases. Subjects are eligible if CNS metastases are adequately treated and subjects are neurologically returned to baseline (except for residual signs or symptoms related to the CNS treatment) for at least 2 weeks prior to randomization. In addition, subjects must be either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of  $\leq 10$  mg daily prednisone (or equivalent) for at least 2 weeks prior to randomization.*

*c) Subjects with ascites which cannot be controlled with appropriate interventions.*

*d) Prior malignancy active within the previous 3 years except for locally curable cancers that have been apparently cured, such as basal or squamous cell skin cancer, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ of the prostate, cervix, or breast.*

*e) Subjects with active, known, or suspected autoimmune disease. Subjects with Type I diabetes mellitus, residual hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis only requiring hormone replacement, or skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment are permitted to enroll.*

*f) Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids ( $> 10$  mg daily prednisone equivalents) or other immunosuppressive medications within 14 days of study drug administration. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement doses  $> 10$  mg daily prednisone equivalents are permitted in the absence of active autoimmune disease.*

*g) Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways. e) All toxicities attributed to prior anti-cancer therapy other than hearing loss, alopecia and fatigue must have resolved to Grade 1 (NCI CTCAE version 4) or baseline before administration of study drug.*

*h) Subjects with  $>$  Grade 1 peripheral neuropathy.*



Studienavn: CheckMate 649

NCT-nummer:  
NCT02872116

*i) Any serious or uncontrolled medical disorder or active infection that, in the opinion of the investigator, may increase the risk associated with study participation, study drug administration, or would impair the ability of the subject to receive study drug.*

*j) Known history of positive test for human immunodeficiency virus (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). NOTE: Testing for HIV must be performed at sites where mandated locally.*

*k) Subjects who have received a live/attenuated vaccine within 30 days of first treatment. (eg, varicella, zoster, yellow fever, rotavirus, oral polio and measles, mumps, rubella [MMR]).*

*l) Any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating presence of virus, e.g., hepatitis B surface antigen (HBsAg, Australia antigen) positive, or hepatitis C antibody (anti-HCV) positive (except if HCV RNA negative).*

**Intervention**

240 mg nivolumab doseret iv på dag 1 af hver 2-ugers cyklus eller 360 mg nivolumab doseret iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus (ca 2 års behandling)

i kombination med

XELOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)

eller med

FOLFOX (leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 2-ugers cyklus, fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 1200 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1-2 af hver 2-ugers cyklus og oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 2-ugers cyklus)

N = 473 (CPS ≥ 5)

**Komparator(er)**

XELOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)

eller med

FOLFOX (leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 2-ugers cyklus, fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 1200 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1-2 af hver 2-ugers cyklus og oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 2-ugers cyklus)

N = 482 (CPS ≥ 5)

**Opfølgningstid**

I denne ansøgning er medtaget data fra interim analysen (database cut-off 10. juli 2020), hvor den mediane opfølgningstid hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 13,57 måneder i nivo+SOC-gruppen og 10,66 måneder i SOC-gruppen. I *all-comers* populationen var den mediane





Studienavn: CheckMate 649

NCT-nummer:  
NCT02872116

opfølgningstid 13,1 mdr. (0,1–37,5) for nivo+SOC-gruppen og 11,1 mdr. for SOC-gruppen (0–36,6).

Der er desuden også vist data fra den endelige analyse efter minimum 2 års opfølgningstid samt på en efterfølgende analyse efter 3 års opfølgningstid.

Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?

NA

Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

- **Primære endepunkt:**

Samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.

- Progressionsfri overlevelse (PFS) defineret som tiden fra randomisering til første dokumenteret sygdoms progression RECIST 1.1 og vurderet ved *blinded, independent, central review* (BICR) eller død af enhver årsag, hvadend der kommer først.

- **Eksplorative endepunkter:**

Helbredsrelateret livskvalitet målt ved den generiske skala EQ-5D-3L

- Sikkerhed i form af uønskede hændelser (AEs).

**Endepunkter ikke inkluderet i ansøgningen:**

- **Sekundære endepunkter:**

Objektiv responsrate (ORR) per RECIST 1.1 og vurderet ved BICR

- **Eksplorativt endepunkter:**

Helbredsrelateret livskvalitet ved brug af Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) spørgeskema og udvalgte komponenter, inklusive GaCs og 7-items versionen af FACT-General (FACT-G7).

Tid til symptom deterioration (TTSD) målt ved Gastric Cancer Subscale (GaCS) of Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)

DRR by BICR and by investigator

DOR by BICR and by investigator

PFS2 or TSST

PFS and ORR by BICR and by investigator and OS in subjects with different PD-L1 CPS cutoffs

Incidence of death, AEs, SAEs, IMAEs and select AEs



Studienavn: CheckMate 649

NCT-nummer:  
NCT02872116

OS, PFS, and ORR in subjects with different MSI status

Nivolumab ADA and characterization of Nab

EQ-5D-3L descriptive system and VAS

PFS og ORR per modified RECIST1.1 vurderet af investigator

#### Analysemetode

Alle analyser af effekt er foretaget i *intention-to-treat* (ITT) populationer og analyser af sikkerhed er foretaget i *as-treated* populationer.

Studiet havde som nævnt ovenfor OS og PFS som et dual primære endepunkt. Den primære hypotese for OS og PFS blev undersøgt ved brug af en 2-sidet stratificeret log-rank test. Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox proportional hazards model med behandling som den eneste covariate. *Ties* blev behandlet med *exact method*. Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.

For de to primære endepunkter PFS og OS i sammenligningen af nivolumab+kemoterapi vs kemoterapi i patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$  blev et 2-sidet signifikansniveau på 2% allokeret til PFS og 3% allokeret til OS. Hvis OS-sammenligningen hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 5$  mellem nivolumab+kemoterapi vs kemoterapi var signifikant, blev OS hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  og OS i alle randomiserede sekventielt testet på et 2-sidet signifikansniveau på 1,5%. Forsøget var designet til at udføre de endelige PFS- og midlertidige OS-analyser ved 12-måneders minimumsopfølgning og endelig OS-analyse ved 24-måneders minimumsopfølgning.

#### Undergruppeanalyser

*Præsificerede undergrupper omfattede region, ECOG performance status, kemoterapiregime, alder, køn, tumorplacering, histologi, sygdomsstadium/status, tidligere behandling, Lauren-klassificering, tid fra indledende sygdomsdiagnose til randomisering, peritoneale metastaser, levermetastaser, MSI-status, tumorcelle PD-L1-ekspression og HER2-status.*

#### Andre relevante oplysninger



## Appendix B. Resultater vedr. effekt per studie

### Resultater per studie

I tabellerne nedenfor ses resultaterne på de relevante effektmål og for de relevante subpopulationer (jf. Afsnit 6) for de to studier.

Tabel 38. Resultater per studie

Resultater af KEYNOTE-859 (NCT03675737)												
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer	
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi			
Median samlet overlevelse (CPS $\geq$ 1)	Pembro + SOC	618	13,0 måneder (11,6; 14,2)	1,6 måneder	NA	NA	HR: 0,74	0,65; 0,84	<0,0001	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse er estimeret vha den non-parametriske Kaplan-Meier-metode. En stratificeret log-rank test er anvendt til at sammenligne behandlings-arme. HRs og konfidensintervaller er baseret på en stratificeret <i>Cox-proportional hazards</i> model med Efrons metode til at håndtere <i>ties</i> .	Rha et al 2023 [10]	
	SOC	617	11,4 måneder (10,5; 12,0)									


**Resultater af KEYNOTE-859 (NCT03675737)**

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
12-måneders samlet overlevelse (CPS $\geq$ 1)	Pembro + SOC	618	52% (48; 56)	6%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Rha et al 2023
	SOC	617	46% (42; 50)								
24-måneders samlet overlevelse (CPS $\geq$ 1)	Pembro + SOC	618	30% (26; 33)	12 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Rha et al 2023
	SOC	617	18% (15; 21)								
Median progressionsfri overlevelse (CPS $\geq$ 1)	Pembro + SOC	618	6,9 måneder (6,0; 7,2)	1,3 måneder	NA	NA	HR: 0,72	(0,63; 0,82)	<0,0001	Som ovenfor.	Rha et al 2023
	SOC	617	5,6 måneder (5,4; 5,7)								
12-måneders progressionsfri overlevelse (CPS $\geq$ 1)	Pembro + SOC	618	29% (26; 33)	11 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Rha et al 2023
	SOC	617	18% (15; 22)								


**Resultater af KEYNOTE-859 (NCT03675737)**

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
24-måneders progressionsfri overlevelse (CPS ≥1)	Pembro + SOC	618	20 % (16; 23)	12 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Rha et al 2023
	SOC	617	8 % (5; 11)								
Median samlet overlevelse (CPS ≥1 til <5)	Pembro + SOC	239	11,5 måneder (10,3; 13,5)	0,4 måneder	NA	NA	HR: 0,78	(0,64; 0,95)	0,0075	Som ovenfor.	EPAR [30]
	SOC	229	11,1 måneder (9,7; 12,0)								
Median progressionsfri overlevelse (CPS ≥1 til <5)	Pembro + SOC	239	6,7 måneder (5,6; 7,1)	1,1 måneder	NA	NA	HR: 0,78	(0,64; 0,96)	0,0107	Som ovenfor.	EPAR
	SOC	229	5,6 måneder (5,2; 5,7)								
Median samlet overlevelse (CPS ≥5)	Pembro + SOC	379	14,0 måneder (12,1; 15,4)	3,5 måneder	NA	NA	HR: 0,70	(0,60; 0,82)	<0,0001	Som ovenfor.	EPAR
	SOC	388	11,5 måneder (10,3; 12,5)								


**Resultater af KEYNOTE-859 (NCT03675737)**

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median progressionsfri overlevelse	Pembro + SOC	379	7,1 måneder (6,1; 8,3)	1,5 måneder	NA	NA	HR: 0,69	(0,58; 0,81)	<0,0001	Som ovenfor.	EPAR
(CPS ≥5)	SOC	388	5,6 måneder (5,4; 5,9)								



### Resultater af CheckMate 649 (NCT02872116)

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (95%CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median samlet overlevelse (CPS ≥5)	Nivo + SOC	473	14,39 måneder (13,11; 16,23)	3,29 måneder	NA	NA	IA	IA	<0,0001	For effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse er en stratificeret log-rank test anvendt til at sammenligne behandlingsarme. HR er baseret på en Cox <i>proportional hazards</i> regressionsmodel. Medianer blev estimeret vha Kaplan-Meier-metoden og de to-sidede 95%-konfidensintervaller blev udregnet vha log-log transformationsmetoden.	Janjigian et al 2021 [20], Shitara et al 2022 [26] og Janjigian 2023 [29]
	SOC	482	11,10 måneder (10,02; 12,09)				Endelig analyse	Endelig analyse	NA		
							3 års opfølgning	3-års opfølgning	NA		
12-måneders samlet overlevelse (CPS ≥5)	Nivo + SOC	473	57%	11%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Shitara et al 2022
	SOC	482	46%								


**Resultater af CheckMate 649 (NCT02872116)**

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (95%CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
24-måneders samlet overlevelse (CPS ≥5)	Nivo + SOC	473	31%	12%-pont	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Shitara et al 2022
	SOC	482	19%								
Median progressions fri overlevelse (CPS ≥5)	Nivo + SOC	473	7,69 måneder (7,03; 9,17)	1,64 måneder	NA	NA	Endelig analyse HR 0,68	Endelig analyse (0,56, 0,81) (98% CI)	<0,0001	Som ovenfor.	Janjigian et al 2021 [20], Shitara et al 2022 [26] og Janjigian 2023 [29]
	SOC	482	6,05 måneder (5,55; 6,90)								
				3 års opfølgning HR 0,70	3 års opfølgning (0,60; 0,81)	NA					
12-måneders progressions	Nivo + SOC	473	36 % (32; 41)	14 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor.	Janjigian et al 2021
	SOC	482	22 % (1; 26)								





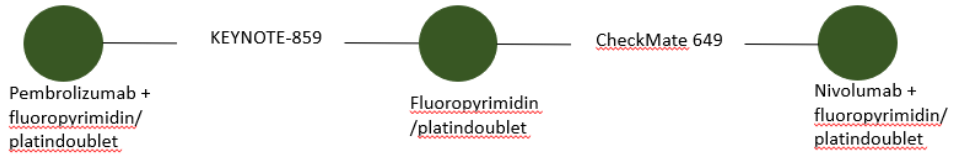
### Resultater af CheckMate 649 (NCT02872116)

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (95%CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
fri overlevelse (CPS $\geq$ 5)											

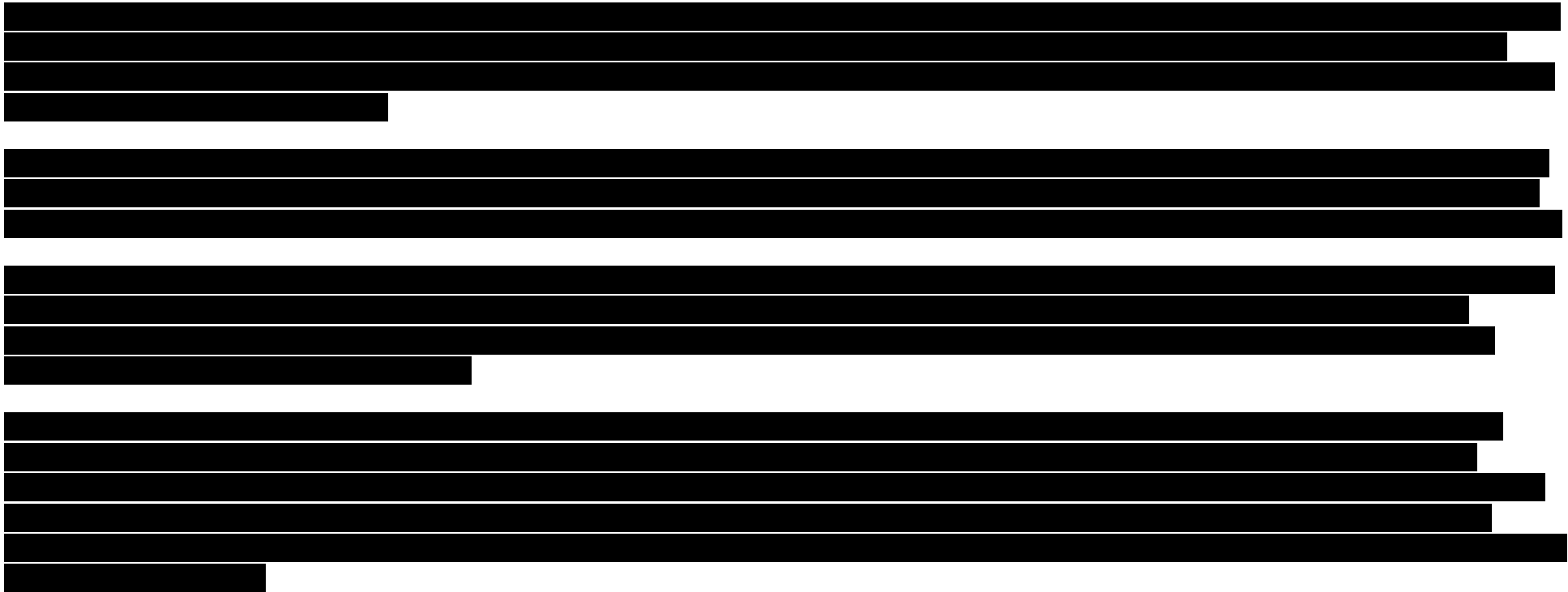
## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

For den komparative analyse af pembrolizumab + kemoterapi med kemoterapi alene, henviser vi til beskrivelsen af KEYNOTE-859 i afsnit 6.1.1 og til resultaterne i Appendix B vedr. subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq$ 1 og  $<$  5.

Herunder følger en nærmere beskrivelse af netværksmetaanalysen og i Tabel 39 er resultaterne præsenteret. Som beskrevet i afsnit 7 er netværksmetaanalyserne foretaget ud fra følgende netværk, med fluoropyrimidin/platindoublet som fælles komparator.



### Network meta-analysis





Tabel XV - Valgt model for OS analyser

Distribution	Scenario	Treatment effect	Deviance	pD	DIC
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner pembrolizumab + kemoterapi med nivolumab + kemoterapi for fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (OS)	KEYNOTE-859 CheckMate 649	NA	NA	NA	[Redacted]	[Redacted]	NA	Se beskrivelse ovenfor	Nej



Effekt mål	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI		

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		



Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Progressionsfri overlevelse (PFS)	KEYNOTE-859 CheckMate 649	NA	NA	NA	██████	██████	NA	Se beskrivelse ovenfor	Nej



## Appendix D. Ekstrapolering

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces uden sundhedsøkonomisk evaluering, er der ikke foretaget ekstrapolering.

### D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

#### D.1.1 Datainput

#### D.1.2 Model

#### D.1.3 Proportionale hazarder

#### D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

#### D.1.5 Vurdering af visuel fit

#### D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

#### D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

#### D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

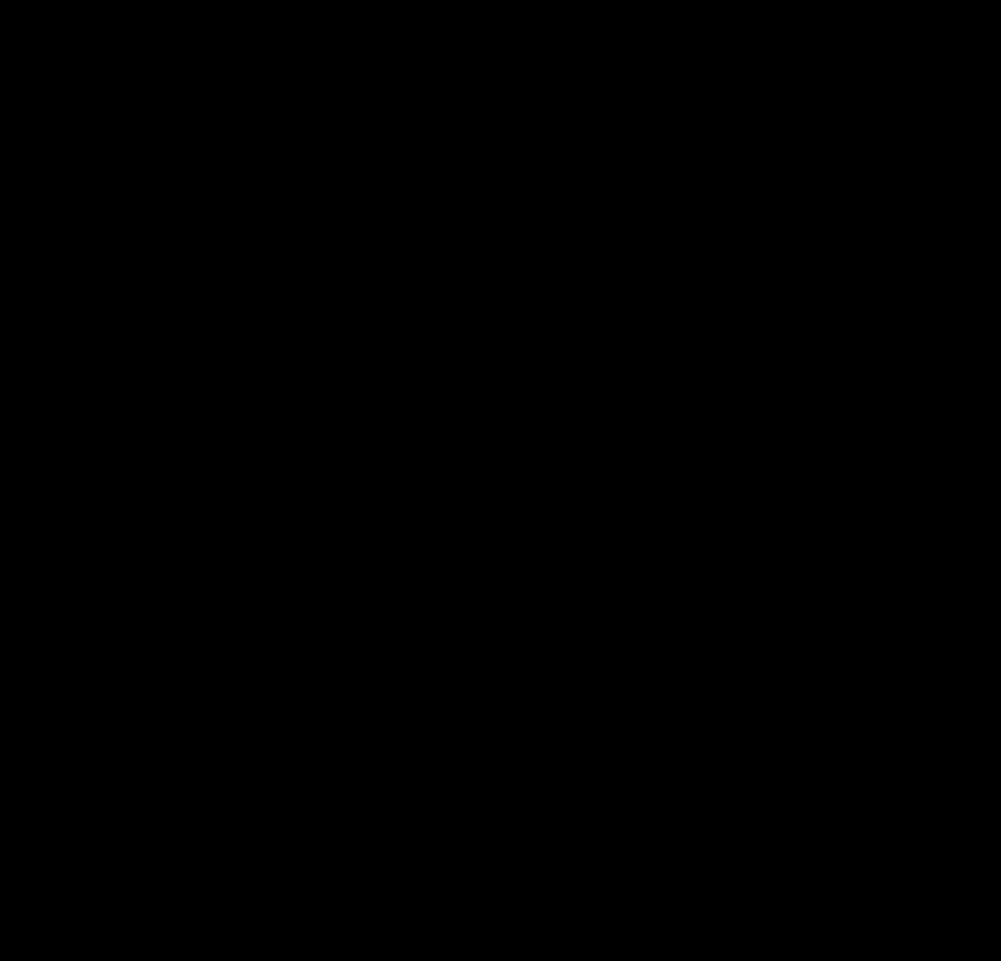
#### D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

#### D.1.10 Aftagende effekt

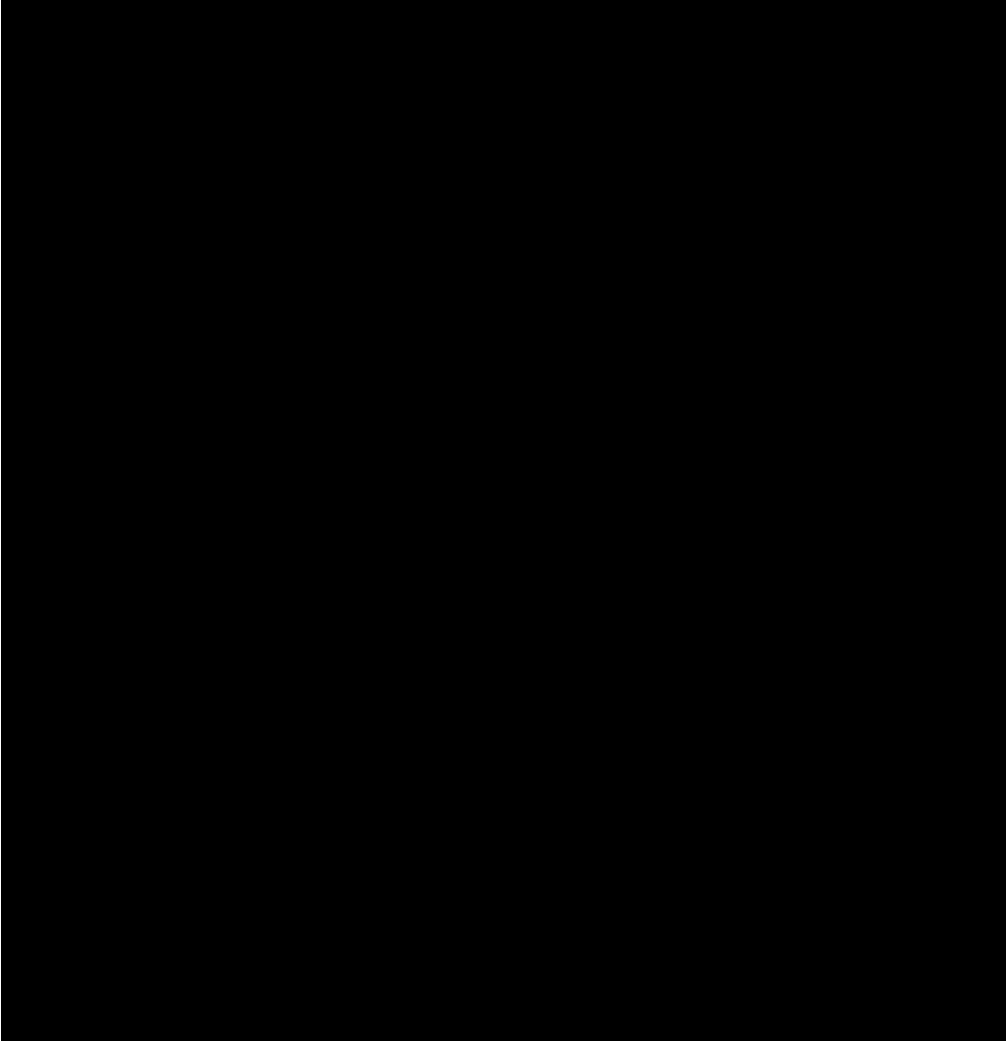
#### D.1.11 Kureringspunkt

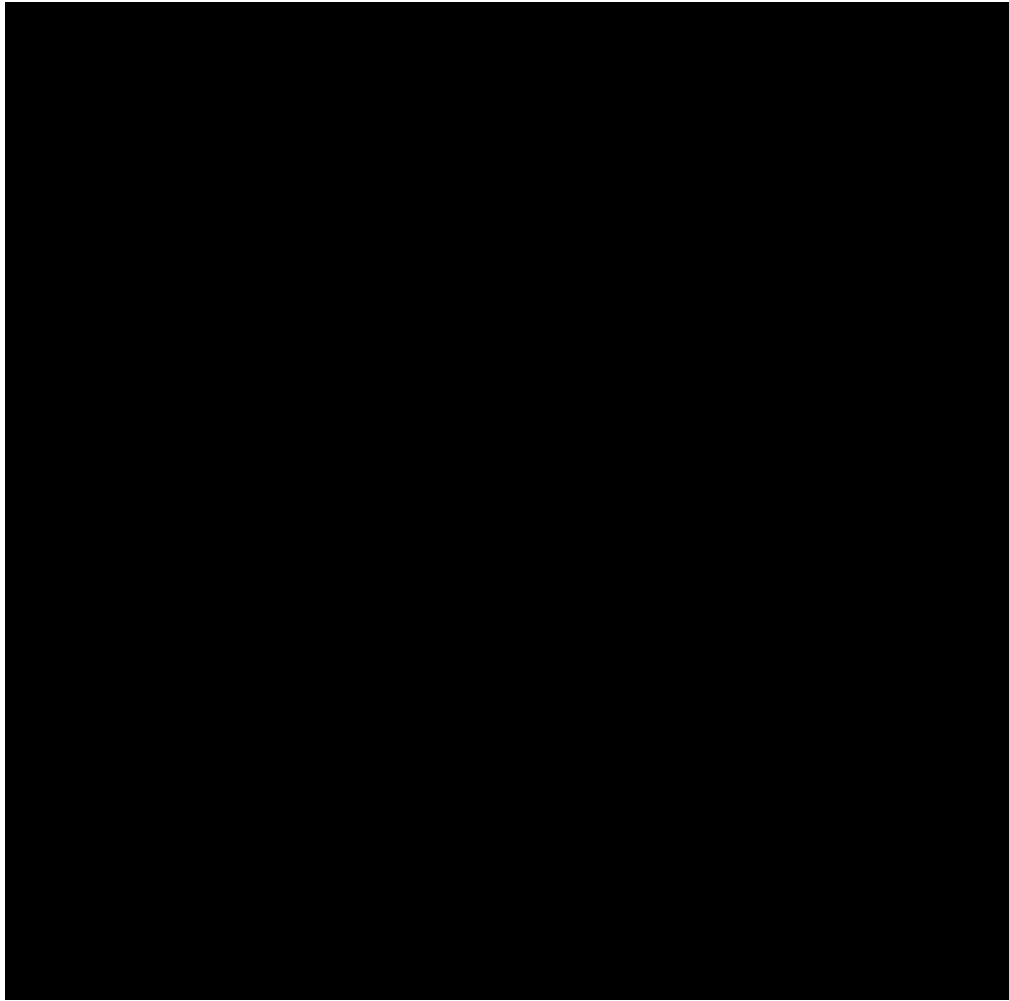
### D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

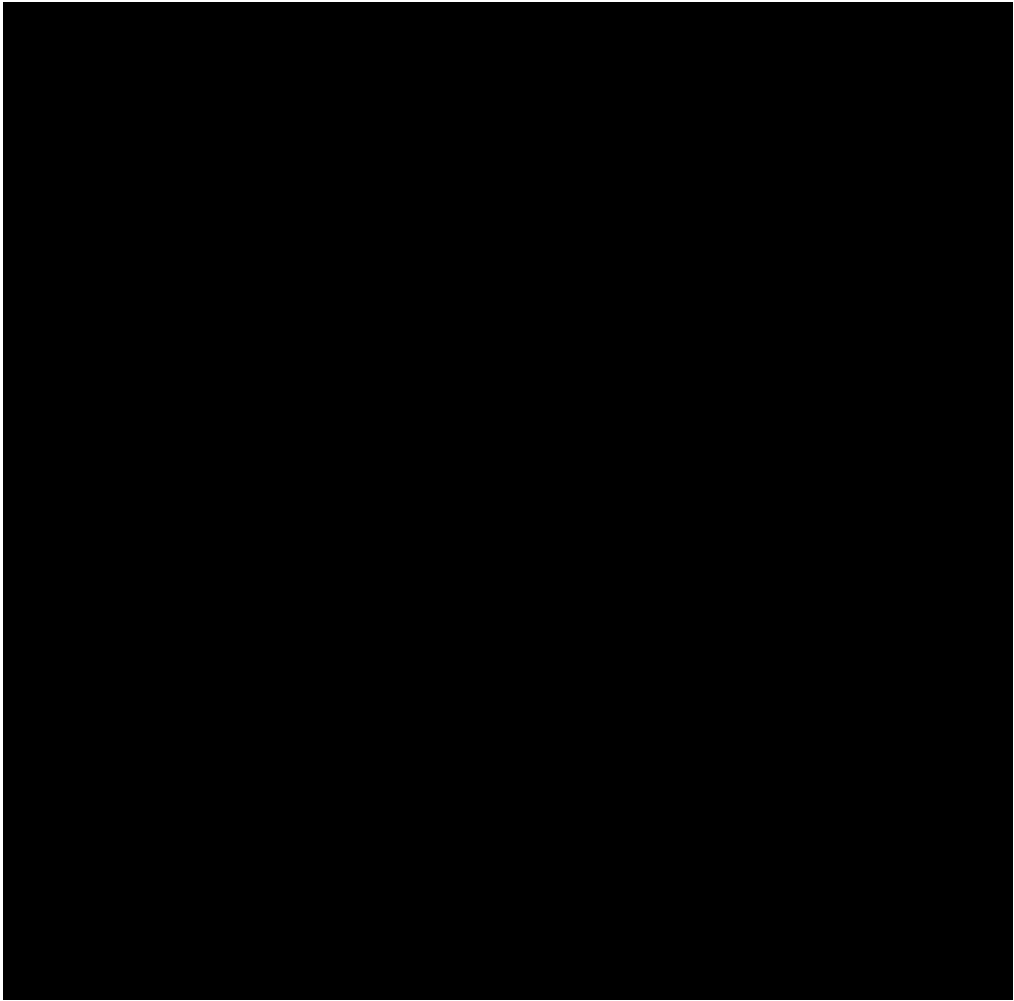


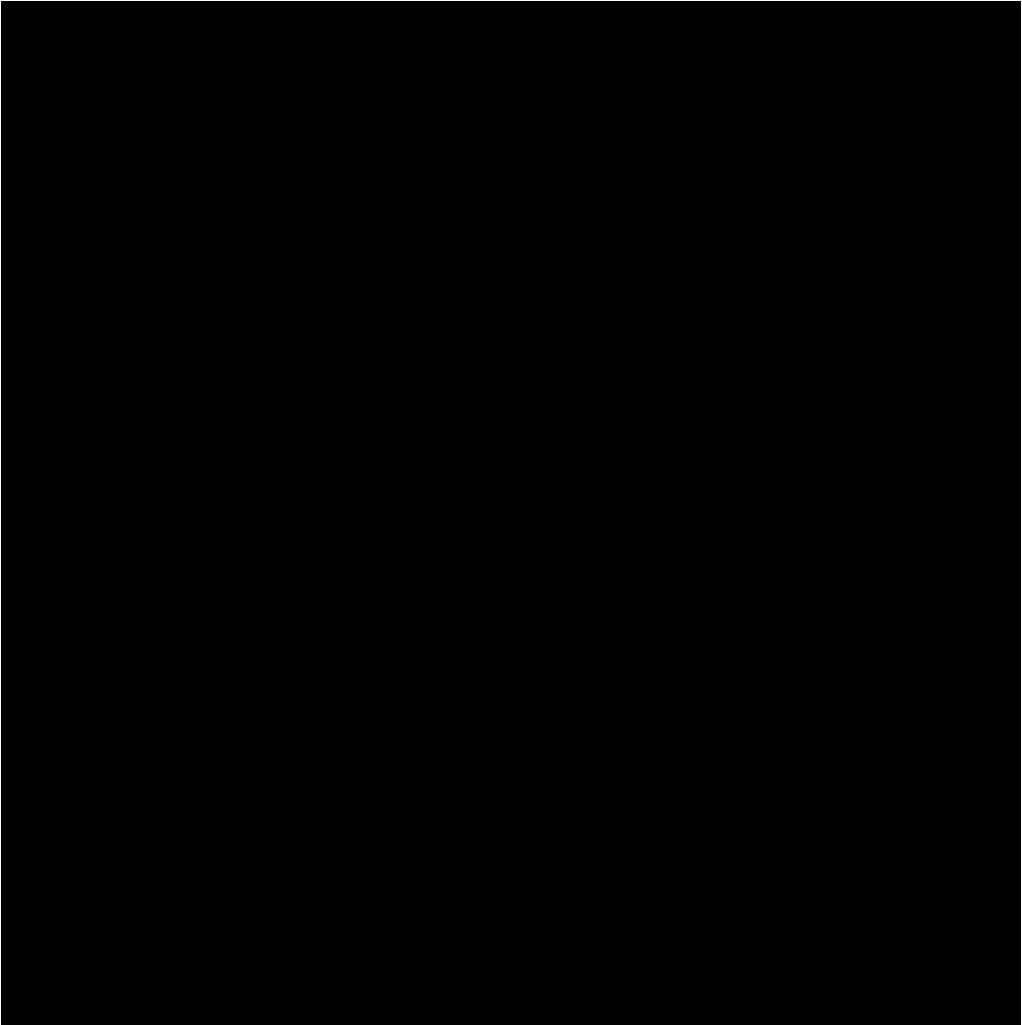


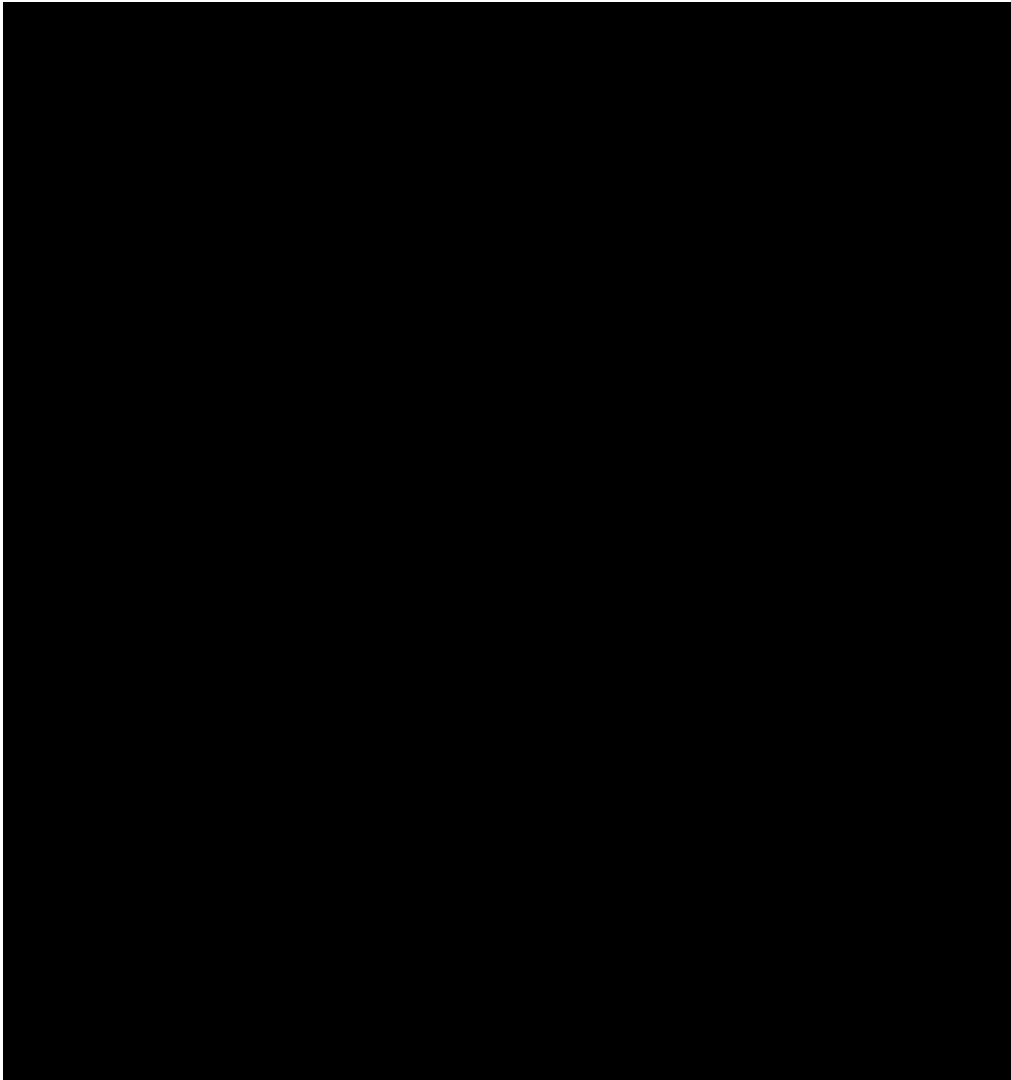


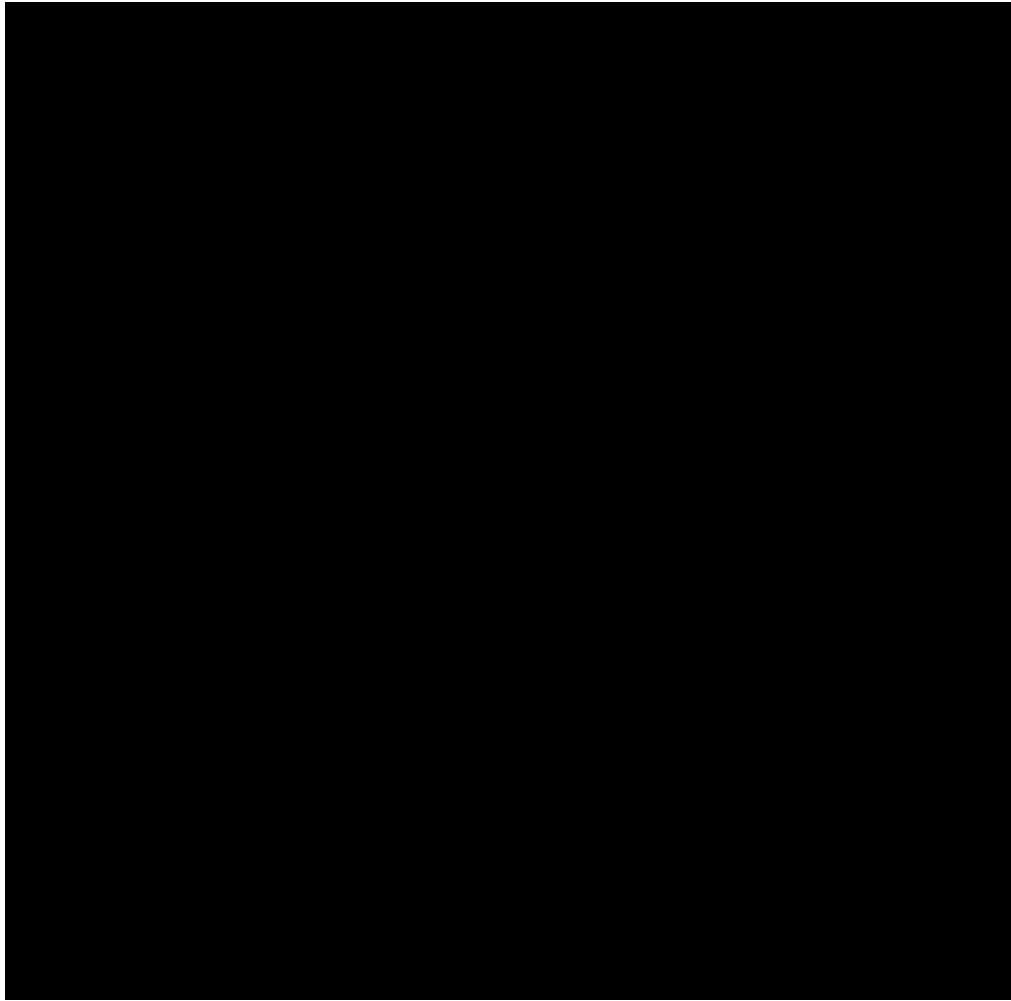


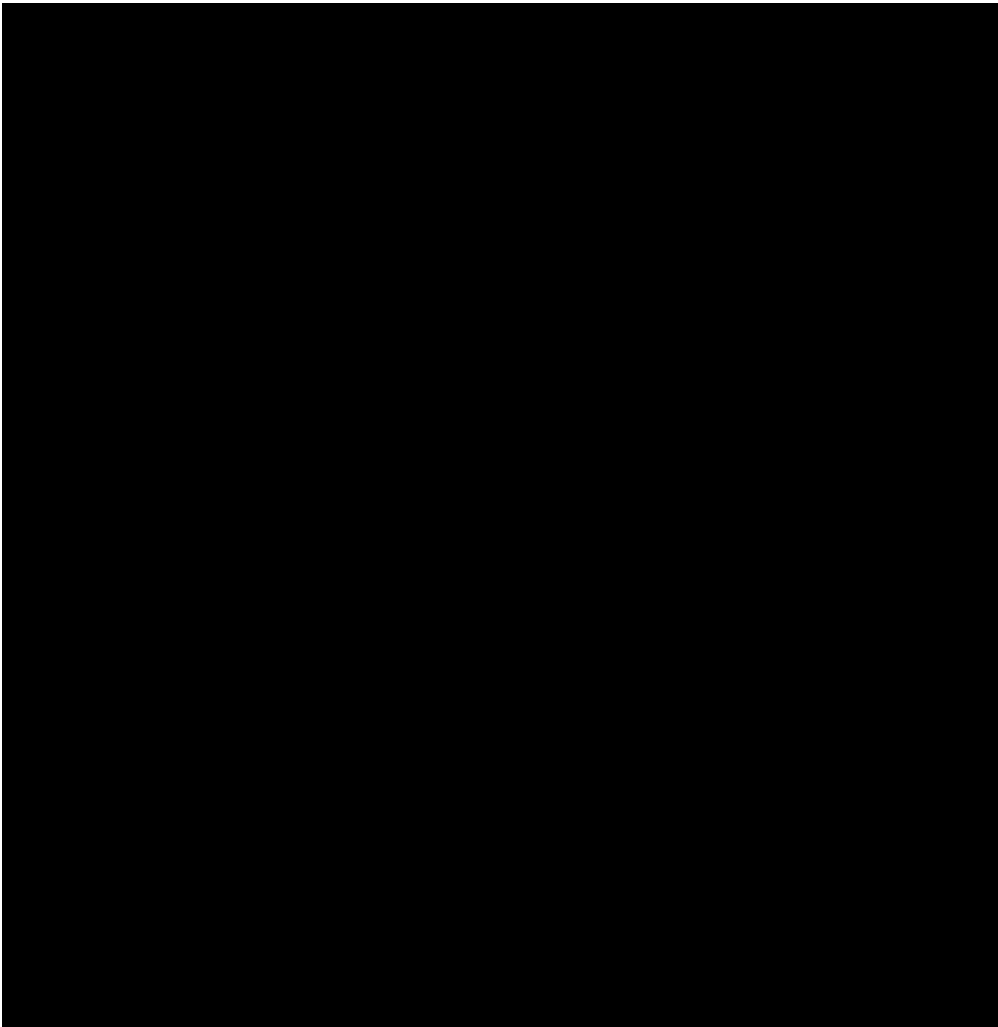


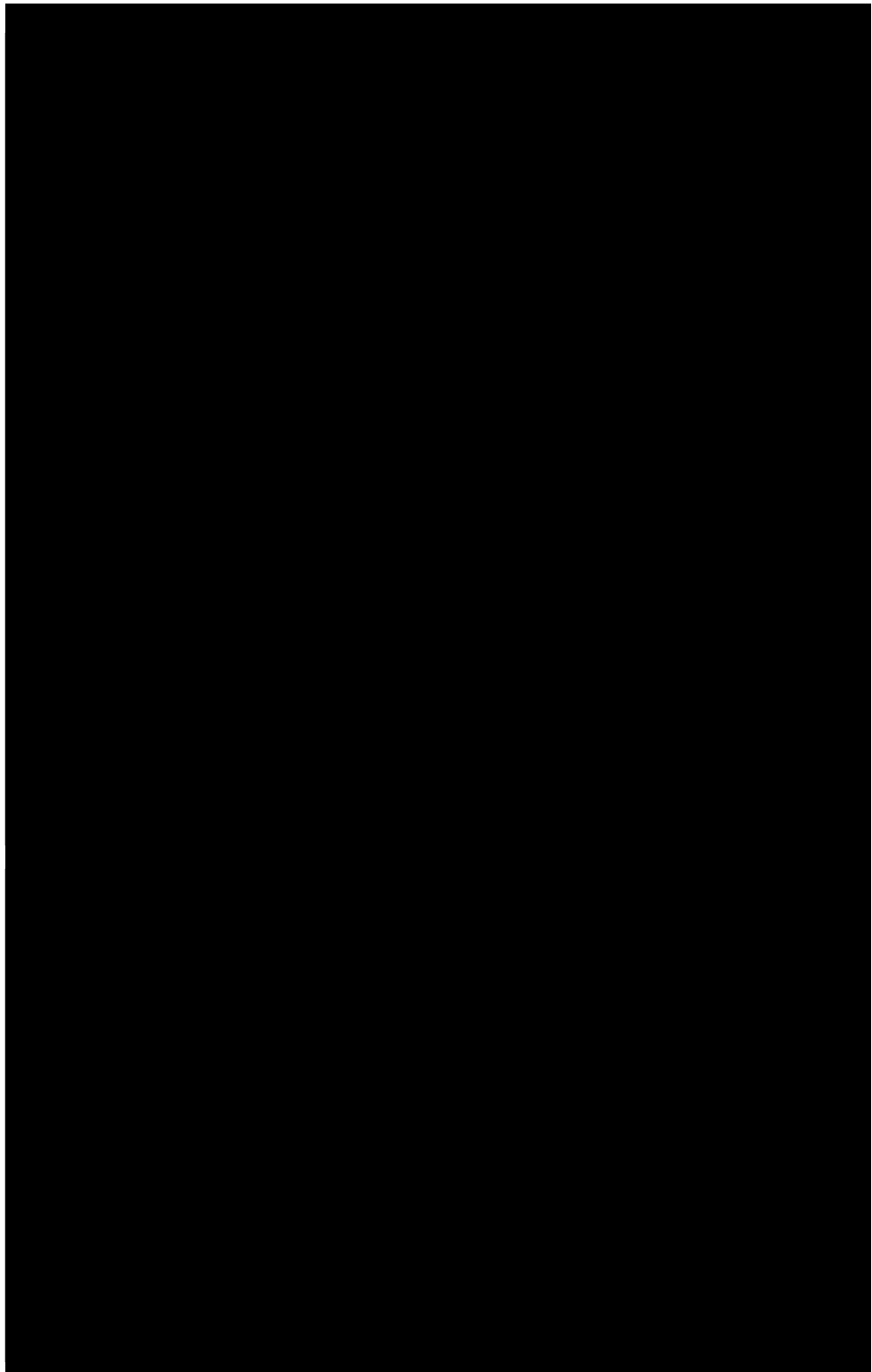




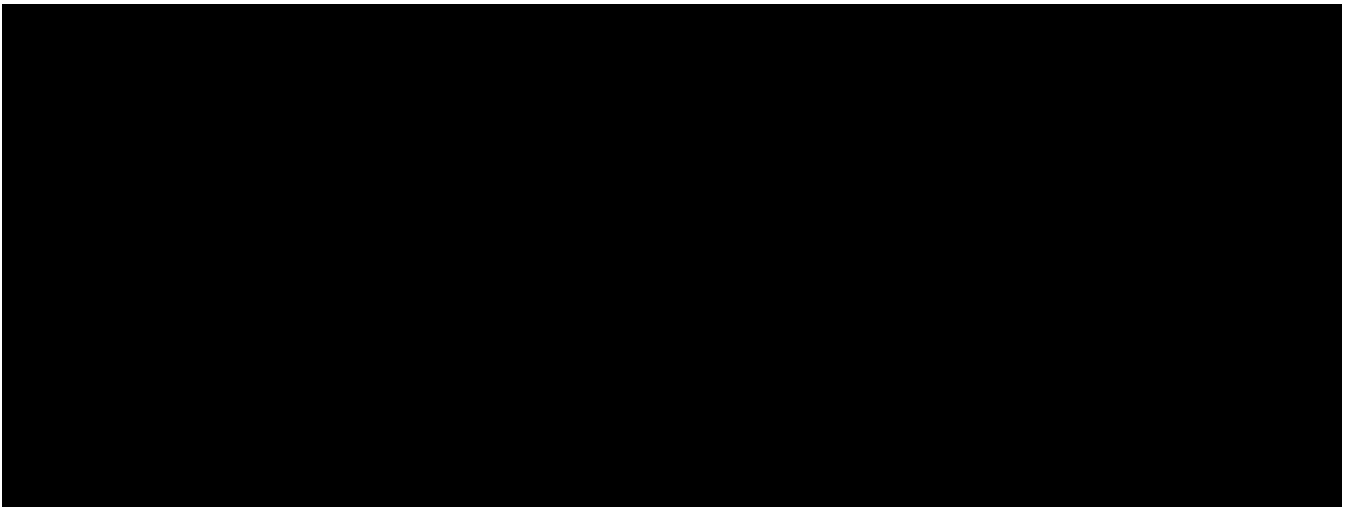
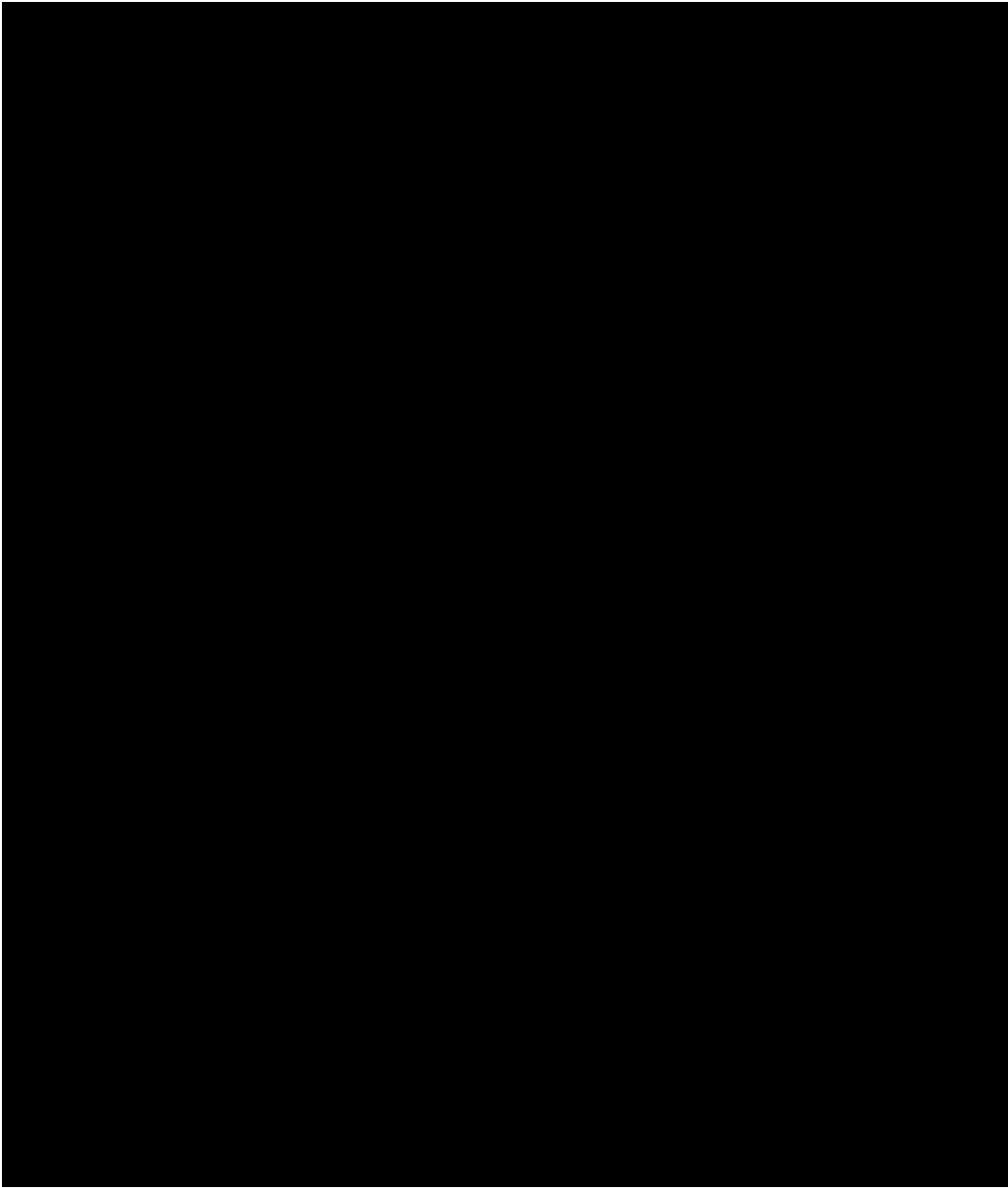


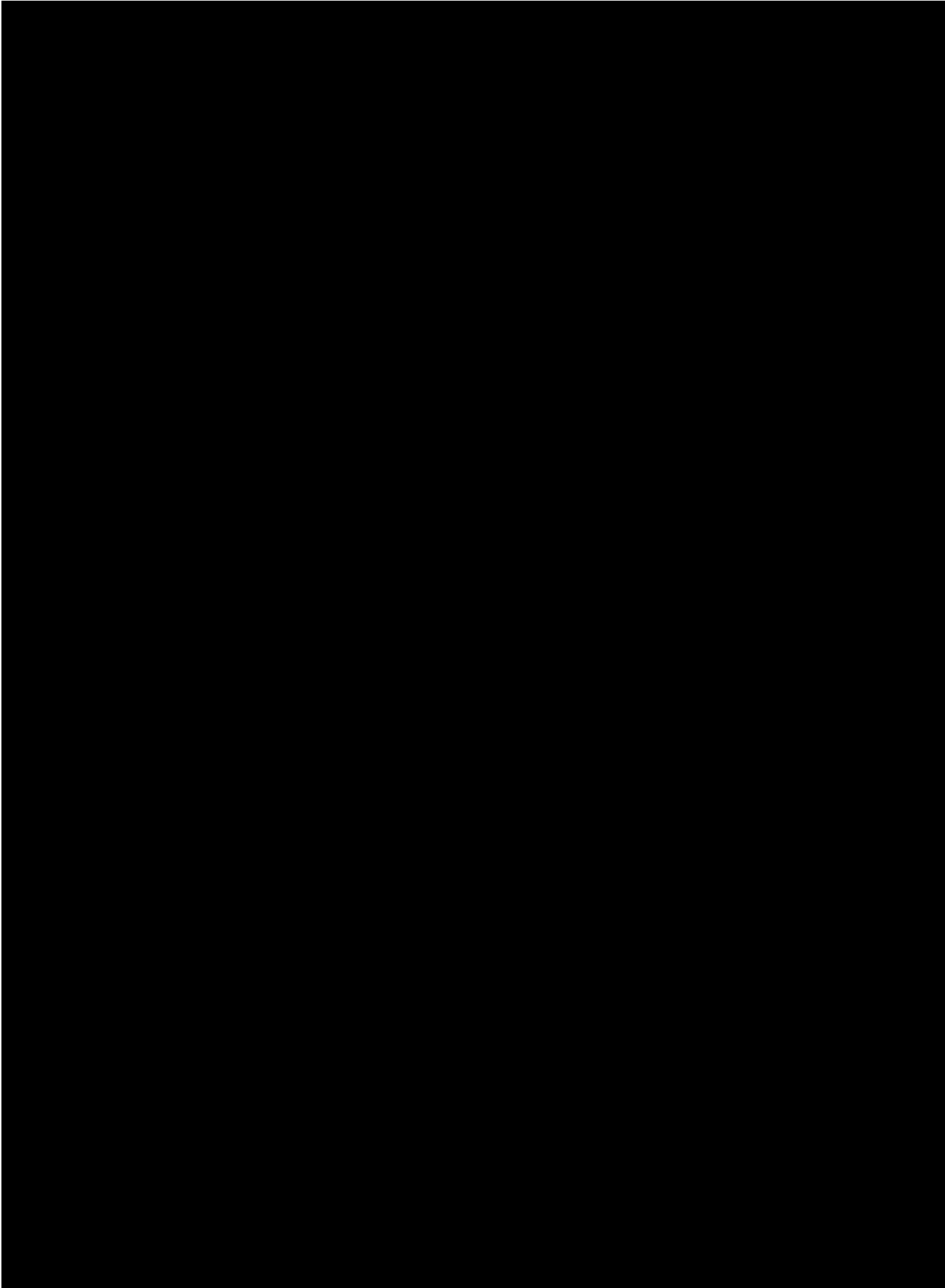


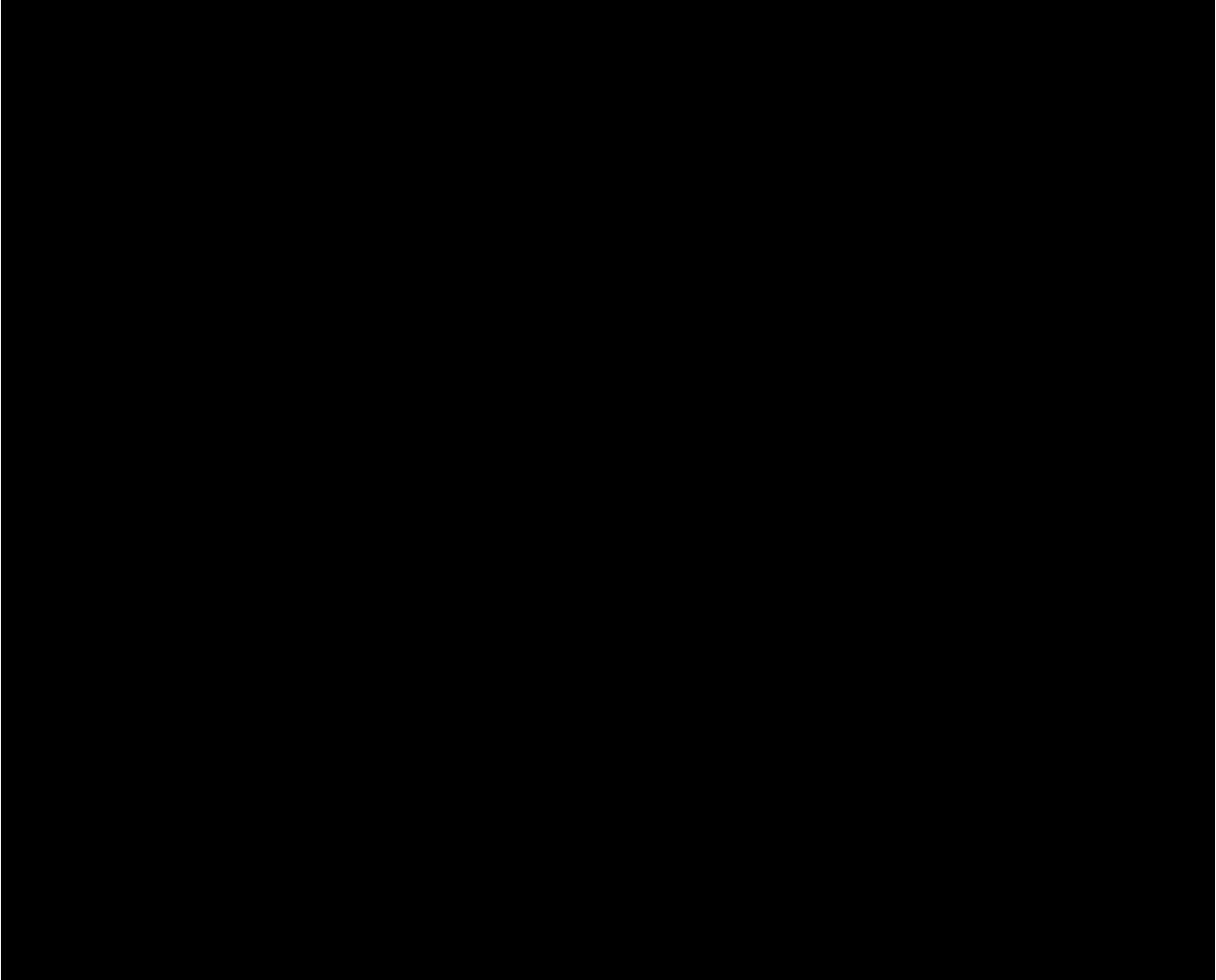


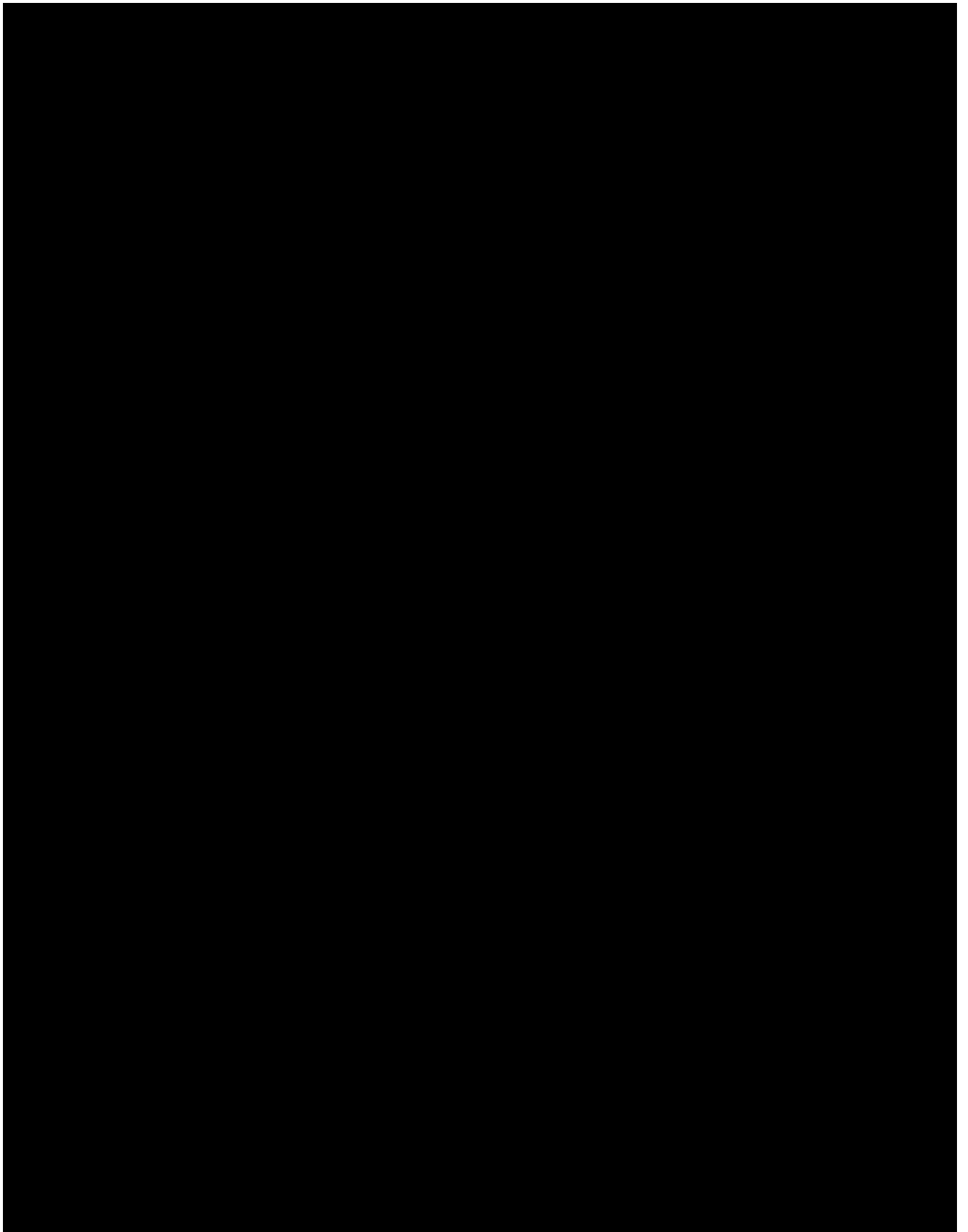


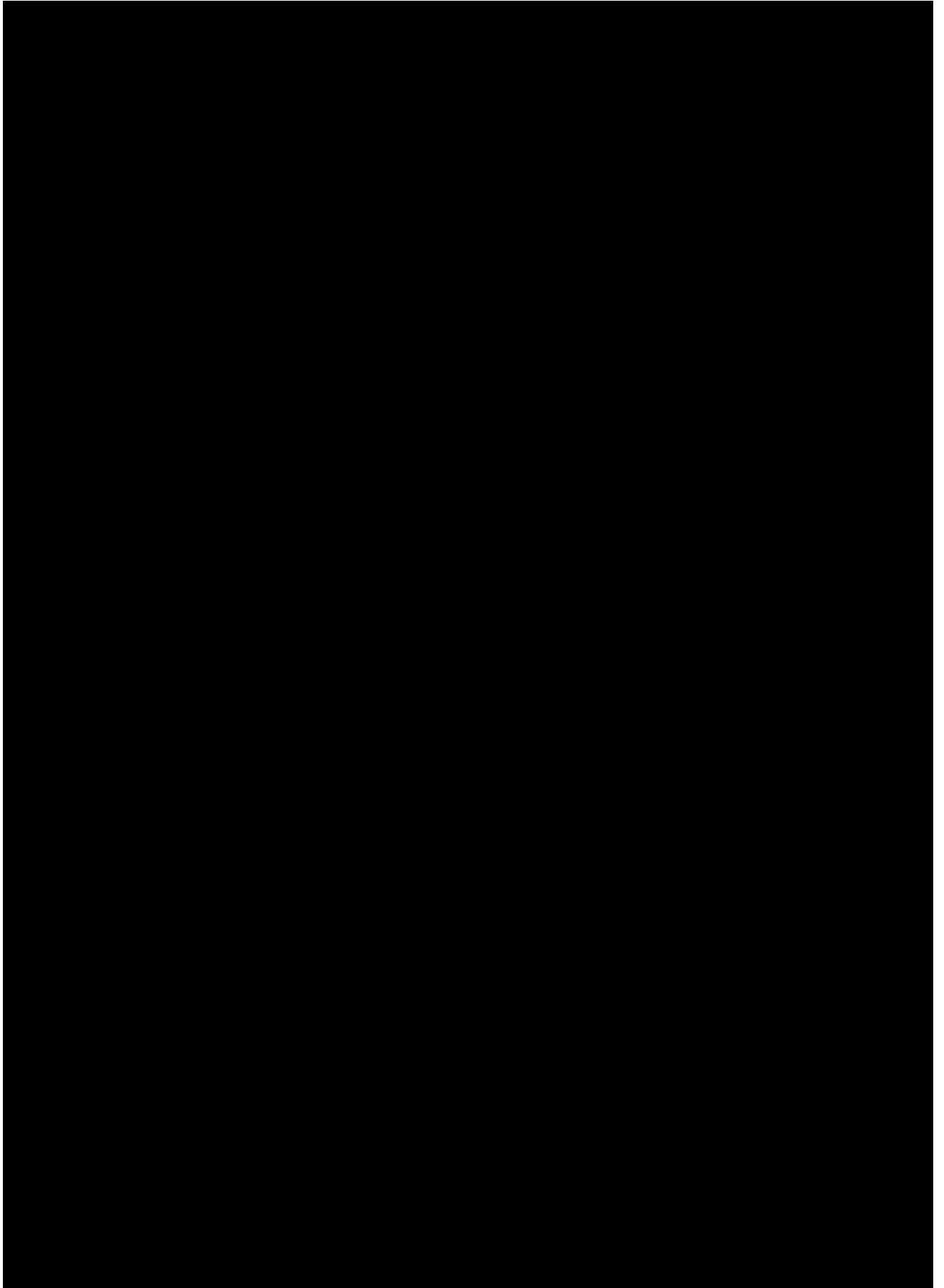


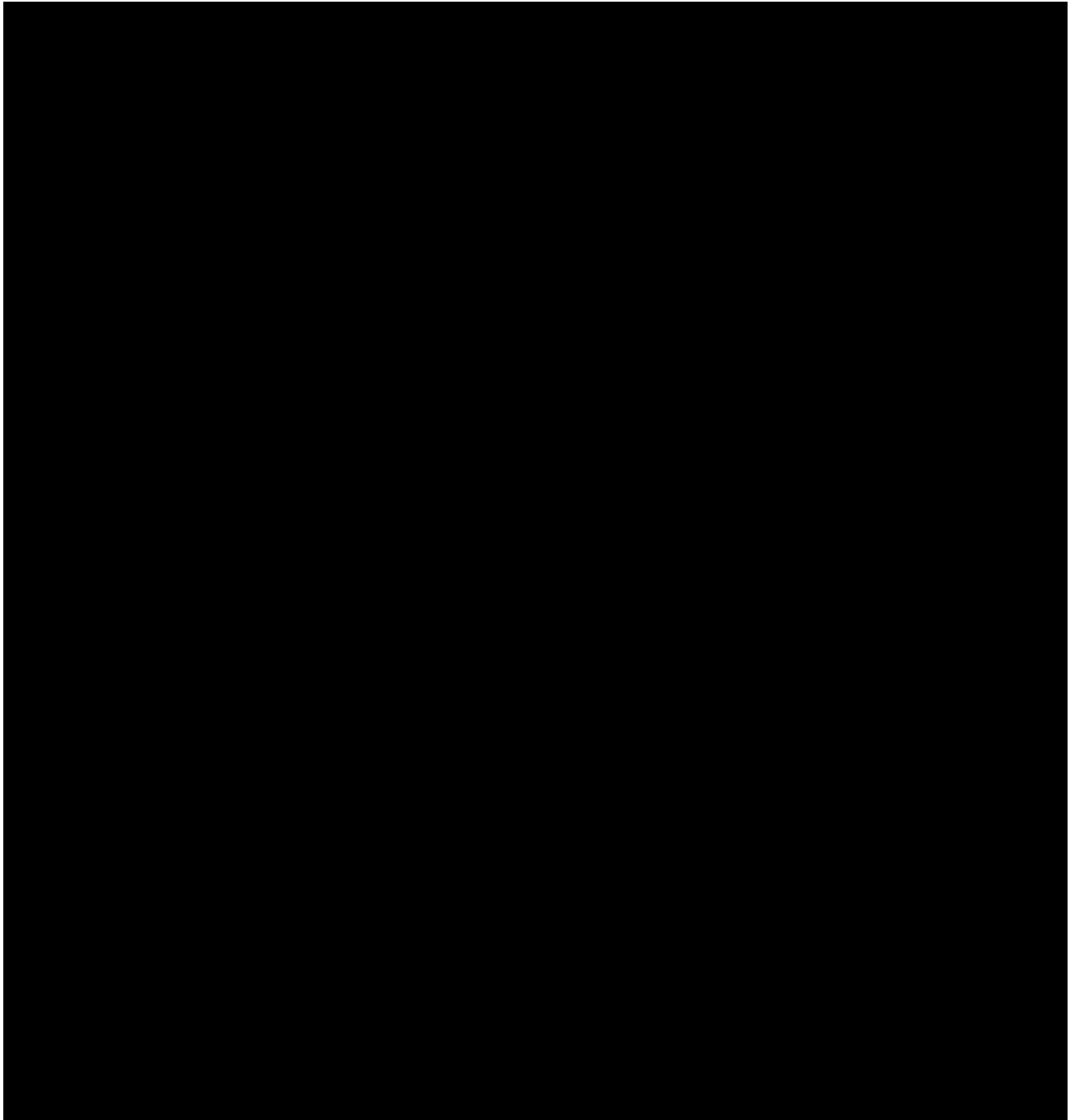














## Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

NA



# Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

**Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA**

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------------------

---





# Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

## H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

Litteratursøgningen blev foretaget i forbindelse med udarbejdelse af en global, systematisk litteraturgennemgang (SLR) [24]. Vi vil herunder redegøre for kriterierne for denne SLR, og for tilpasningen til danske forhold og ansøgningen her.

Formålene med den globale, systematiske litteraturgennemgang var at

- Identificere og syntetisere kliniske studier, der har undersøgt effekt og sikkerhed af relevante interventioner til 1.linjebehandling af HER2-negativ, lokalavanceret eller metastatisk kræft i mavesæk eller mavemund.

Af Tabel 41 fremgår de bibliografiske databaser, hvori der er søgt efter litteratur.

**Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	Ovid-platform	1973 til 11.10.2023	12.10.2023
Medline	Ovid-platform	1946 til 11.10.2023	12.10.2023
CENTRAL	Ovid-platform	1996* til sept. 2023	12.10.2023

\*CENTRAL publicerede første gang i 1996, men har ikke en startdato som de øvrige databaser.

Herudover er der identificeret relevante interne MSD/Merck dokumenter.

Desuden er der søgt i kilderne, som fremgår af Tabel 42, med henblik på at identificere endnu upublicerede studier, der kunne leve op til kriterierne.

**Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
US National Institutes of Health Clinical Trial Registry	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	Manuel søgning	12.10.2023
EU Clinical Trials Register (EUCTR)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	Manuel søgning	12.10.2023



Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>	Manuel søgning	12.10.2023

Endelig er der søgt i konferencematerialerne, der fremgår af Tabel 43.

**Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020-2023	<a href="https://conferences.asco.org/am/abstracts-posters">https://conferences.asco.org/am/abstracts-posters</a>	Manuel søgning	NA	12.10.2023
ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2020-2023	<a href="https://conferences.asco.org/gi/abstracts">https://conferences.asco.org/gi/abstracts</a>	Manuel søgning	NA	12.10.2023
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020-2023	<a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a>	Manuel søgning	NA	12.10.2023
ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020-2023	<a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a>	Manuel søgning	NA	12.10.2023

### H.1.1 Søgestrategier

Af tabellerne 44A, 44B og 44C herunder fremgår søgestrategierne for søgningerne i hhv. EMBASE, MEDLINE og CENTRAL.

I Tabel 45 redegør vi for PICO'er og andre kriterier. Målpopulationen (P) er udvalgt med udgangspunkt i den relevante population for ansøgningen her. Interventionerne (I) er dels pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som er den relevante intervention i



ansøgningen her, dels alle de øvrige interventioner, som på globalt plan i dag anvendes til behandling af populationen. Komparatorer (C) er samtlige interventioner samt placebo eller *best supportive care*. Endelig er effektmålene (O) defineret som værende de klassiske i forbindelse med onkologiske studier.

**Tabel 44 - Søgestrategi for EMBASE, MEDLINE og CENTRAL**

**Tabel 44A – Søgestrategi for EMBASE**

No.	Criteria	Search Algorithm	Results
1	Population	exp stomach carcinoma/	41,888
2	Population	exp stomach cancer/	152,093
3	Population	exp stomach adenocarcinoma/	19,925
4	Population	((stomach or gastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	197,476
5	Population	((stomach or gastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	26,593
6	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	5,339
7	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	3,864
8	Population	gastroesophageal junction/	8,253
9	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	1,624
10	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	712
11	Population	GOJ.mp.	295
12	Population	GEJ.mp.	2,670
13	Population	(advance\$ or metasta\$ or recurr\$ or unresect\$ or non-resect\$ or disseminated or stage 3 or stage III* or stage 4 or stage IV* or spread\$ or migration\$ or progress\$ or invasive or aggressive or "not operable" or untreatable or "not treatable" or secondary or incurable or "not curable").mp.	7,407,708
14	Population: Combined disease terms and staging terms	or/1-12 and 13	112,077
15	Intervention	exp pembrolizumab/	37,033
16	Intervention	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18).mp.	38,872
17	Intervention	exp docetaxel/	73,676
18	Intervention	(docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	76,255
19	Intervention	exp paclitaxel/	135,539
20	Intervention	(paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	142,340
21	Intervention	exp s 1/	6,630
22	Intervention	(s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxonate combination or ts-1 cpd	1,280



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616).mp.	
23	Intervention	exp fluorouracil/	159,640
24	Intervention	exp capecitabine/	37,824
25	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	168,333
26	Intervention	(capecitabine or xeloda).mp.	40,717
27	Intervention	exp Ipilimumab/	24,781
28	Intervention	(ipilimumab or Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab or Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab or Ipilimumab, Anti-CTLA-4 Mab or Yervoy or MDX 010 or MDX010 or MDX-010 or MDX-CTLA-4 or MDX CTLA 4).mp.	25,731
29	Intervention	exp avelumab/	6,337
30	Intervention	(avelumab or MSB-0010682 or MSB0010682 or bavencio or MSB0010718C or MSB-0010718C).mp.	6,567
31	Intervention	exp bevacizumab/	74,709
32	Intervention	(bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin).mp.	77,180
33	Intervention	exp docetaxel/ and exp bevacizumab/	8,257
34	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	8,415
35	Intervention	exp oxaliplatin/ and exp irinotecan/ and exp bevacizumab/	8,097
36	Intervention	((oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (irinotecan or irrinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	8,501
37	Intervention	exp capecitabine/ and exp irinotecan/	9,531
38	Intervention	exp fluorouracil/ and exp irinotecan/	23,757



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
39	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar )) or (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	27,048
40	Intervention	exp carboplatin/ and exp fluorouracil/	13,808
41	Intervention	((carboplatin or CBDCA or blastocarb or carboisin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplating or paraplating or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealoring) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	14,248
42	Intervention	exp cisplatin/ and exp fluorouracil/	47,780
43	Intervention	exp cisplatin/ and exp capecitabine/	9,299
44	Intervention	((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or	52,760



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)) or ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	
45	Intervention	exp oxaliplatin/ and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/)	35,261
46	Intervention	(oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)).mp.	38,321
47	Intervention	exp s 1/ and exp cisplatin/	2,546
48	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam)).mp.	432
49	Intervention	exp s 1/ and exp docetaxel/	1,468
50	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	139
51	Intervention	exp s 1/ and exp oxaliplatin/	2,163
52	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or	97



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		bms247616) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	
53	Intervention	exp pralatrexate/ and exp oxaliplatin/	75
54	Intervention	((Pralatrexate or Folutyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	76
55	Intervention	exp ramucirumab/ and exp paclitaxel/	1,506
56	Intervention	((ramucirumab or LY3009806 or Cyramza or IMC 1121B or IMC1121B or IMC-1121B or 1121B) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)).mp.	1,648
57	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp docetaxel/	13,669
58	Intervention	((((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	14,238
59	Intervention	(exp docetaxel/ or exp paclitaxel/) and (exp cisplatin/ or exp carboplatin/)	75,488



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
60	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) or (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin)).mp.	78,622
61	Intervention	exp docetaxel/ and exp fluorouracil/	18,928
62	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	19,654
63	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/	32,558
64	Intervention	(folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or	34,318





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	
65	Intervention	exp fluorouracil/ and exp paclitaxel/	23,066
66	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	24,040
67	Intervention	exp epirubicin/ and exp cisplatin/ and exp fluorouracil/	6,640
68	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato	6,839



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	
69	Intervention	exp epirubicin/ and exp cisplatin/ and exp capecitabine/	2,821
70	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	2,913
71	Intervention	exp epirubicin/ and exp oxaliplatin/ and exp fluorouracil/	2,764
72	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	2,863
73	Intervention	exp epirubicin/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	2,034



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
74	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	2,134
75	Intervention	exp sorafenib/ and exp docetaxel/ and exp cisplatin/ and exp oxaliplatin/	520
76	Intervention	((Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate or 4-3-4-Chloro-3-trifluoromethyl phenyl ureidophenoxy pyridine-2-carboxylic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloro-platinum or cis-Diamminedichloro-platinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd))).mp.	1,703
77	Intervention	exp Rilotumumab/ and exp epirubicin/ and exp cisplatin/ and exp capecitabine/	98
78	Intervention	((rilotumumab or AMG 102 or AMG102 or AMG-102) and (epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloro-platinum or cis-Diamminedichloro-platinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	103
79	Intervention	(exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp oxaliplatin/ and exp nivolumab/	1,159



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
80	Intervention	((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	1,275
81	Intervention	exp fluorouracil/ and exp cisplatin/ and exp nivolumab/	1,117
82	Intervention	((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloro-platinum or cis-Diamminedichloro-platinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	1,171
83	Intervention	exp capecitabine/ and exp cisplatin/ and exp nivolumab/	588
84	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloro-platinum or cis-Diamminedichloro-platinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	616
85	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/ and exp nivolumab/	693



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
86	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	731
87	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/ and exp docetaxel/	2,528
88	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	2,628



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
89	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/	19,966
90	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	21,119
91	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp irinotecan/	14,793
92	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	15,637
93	Intervention	exp pembrolizumab/ and (exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/)	2,077



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
94	Intervention	((pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	2,207
95	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/ and exp pembrolizumab/	736
96	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	775



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
97	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or carcar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	5,755
98	Intervention	exp bevacizumab/ and exp oxaliplatin/ and exp docetaxel/	1,681
99	Intervention	((bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	1,716
100	Intervention	exp cediranib/ and exp cisplatin/ and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/)	246
101	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	275
102	Intervention	exp cediranib/ and exp cisplatin/ and exp s 1	24





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
103	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616)).mp.	0
104	Intervention	exp cetuximab/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	3,912
105	Intervention	((cetuximab or Erbitux or IMC C225 or IMC-C225 or MAb C225 or C225) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	4,223
106	Intervention	exp s 1/ and exp docetaxel/ and exp cisplatin/	1,068
107	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam)).mp.	72
108	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp etoposide/	2,087
109	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (etoposide or Eposide or Demethyl or Epipodophyllotoxin	2,160



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Ethylidine Glucoside or Eto-GRY or Eto GRY or Etoposide 5a alpha 9 alpha-Isomer or Etoposide 5S-Isomer or Etoposide alpha-D- or Glucopyranosyl Isomer or Etoposide alpha D Glucopyranosyl Isomer or alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide or Etoposido Ferrer Farma or Exitop or Lastet or NSC-141540 or NSC 141540 or NSC141540 or Onkoposid or Riboposid orToposar or Etoposide Teva or Teva Etoposide or Vepesid or VP 16-213 or VP 16 213 or VP 16213 or VP-16 or VP 16 or VP16 or Celltop or Etopos or Etomedac or Eposin or Etoposide 5a alpha-Isomer or Etoposide Pierre Fabre)).mp.	
110	Intervention	exp golvatinib/ and exp cisplatin/ and exp capecitabine/	2
111	Intervention	((golvatinib or E 7050 or E7050 cpd or E-7050) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	3
112	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp trastuzumab/	4,374
113	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Aducil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or	4,560



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qypp)).mp.	
114	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/) or exp leucovorin/ and exp trastuzumab/	3,832
115	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qypp)).mp.	1,375
116	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/) or exp leucovorin/ and exp trastuzumab/ and exp pembrolizumab/	422



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
117	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qypp or Trastuzumab qypp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	216
118	Intervention	exp lapatinib/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	703
119	Intervention	(((lapatinib or N-chloro-4-3-fluorobenzyl oxy phenyl-6-5-2-methylsulfonyl ethyl amino methyl-2-furyl-4-quinazolinamine or Tykerb or GW 282974X or GW282974X or GW-282974X or GW572016 or GW-572016 or GW 572016 or Lapatinib Ditosylate) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	729
120	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp trastuzumab/ and exp pembrolizumab/	489



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
121	Intervention	((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qyyp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	510
122	Intervention: Combined treatments	or/15-121	428,837
123	Study Design (SIGN)	Clinical Trial/	1,072,019
124	Study Design (SIGN)	Randomized Controlled Trial/	787,133
125	Study Design (SIGN)	controlled clinical trial/	471,146
126	Study Design (SIGN)	multicenter study/	374,874
127	Study Design (SIGN)	Phase 3 clinical trial/	69,690
128	Study Design (SIGN)	Phase 4 clinical trial/	5,456
129	Study Design (SIGN)	exp RANDOMIZATION/	98,960
130	Study Design (SIGN)	Single Blind Procedure/	52,043
131	Study Design (SIGN)	Double Blind Procedure/	211,398
132	Study Design (SIGN)	Crossover Procedure/	75,569
133	Study Design (SIGN)	PLACEBO/	403,427
134	Study Design (SIGN)	randomi?ed controlled trial\$.tw.	327,805
135	Study Design (SIGN)	rct.tw.	54,476



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
136	Study Design (SIGN)	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	55,196
137	Study Design (SIGN)	single blind\$.tw.	31,882
138	Study Design (SIGN)	double blind\$.tw.	245,540
139	Study Design (SIGN)	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,946
140	Study Design (SIGN)	placebo\$.tw.	368,669
141	Study Design (SIGN)	Prospective Study/	884,937
142	Study Design (SIGN)	(single arm).tw.	28,260
143	Study Design (SIGN)	(Phase II or Phase 2).tw.	163,389
144	Study Design (SIGN)	Phase 2 clinical trial/	107,189
145	Study design (SIGN): Combined RCT Terms	or/123-144	3,046,659
146	Study Design (SIGN)	Case Study/	97,046
147	Study Design (SIGN)	case report.tw.	544,316
148	Study Design (SIGN)	abstract report/ or letter/	1,302,889
149	Study Design (SIGN)	Conference proceeding.pt.	0
150	Study Design (SIGN)	Conference abstract.pt.	4,916,104
151	Study Design (SIGN)	Editorial.pt.	782,219
152	Study Design (SIGN)	Letter.pt.	1,292,002
153	Study Design (SIGN)	Note.pt.	960,419
154	Study design (SIGN): Removal of irrelevant study designs	or/146-153	8,505,202
155	Study design (SIGN) Combined RCT Terms minus Irrelevant Study Designs	145 not 154	2,170,435
156	Combined Population & , Intervention & , Study Design	14 and 122 and 155	4,567
157	Limits: Language	limit 156 to english	4,118


**Tabel 44B – Søgestrategi for MEDLINE**

No.	Criteria	Search Algorithm	Results
1	Population	exp stomach cancer/	111,290
2	Population	((stomach or gastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm*)).mp.	147,958
3	Population	((stomach or gastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	13,043
4	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm*)).mp.	2,921
5	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	2,063
6	Population	gastroesophageal junction/	8,674
7	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm*)).mp.	898
8	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	435
9	Population	GOJ.mp.	93
10	Population	GEJ.mp.	897
11	Population	(advance\$ or metasta\$ or recurr\$ or unresect\$ or non-resect\$ or disseminated or stage 3 or stage III* or stage 4 or stage IV* or spread\$ or migration\$ or progress\$ or invasive or aggressive or "not operable" or untreatable or "not treatable" or secondary or incurable or "not curable").mp.	5,366,771
12	Population: Combined disease terms + Staging Terms	or/1-10 and 11	69,810
13	Intervention	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18).mp.	9,230
14	Intervention	exp docetaxel/	12,403
15	Intervention	(docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	20,288
16	Intervention	exp paclitaxel/	31,026
17	Intervention	(paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	47,498
18	Intervention	(s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616).mp.	3,247
19	Intervention	exp fluorouracil/	51,188
20	Intervention	exp capecitabine/	5,460
21	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or	63,650



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	
22	Intervention	(capecitabine or xeloda).mp.	8,940
23	Intervention	exp Ipilimumab/	2,996
24	Intervention	(ipilimumab or Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab or Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab or Ipilimumab, Anti-CTLA-4 Mab or Yervoy or MDX 010 or MDX010 or MDX-010 or MDX-CTLA-4 or MDX CTLA 4).mp.	5,650
25	Intervention	(avelumab or MSB-0010682 or MSB0010682 or bavencio or MSB0010718C or MSB-0010718C).mp.	966
26	Intervention	exp bevacizumab/	14,392
27	Intervention	(bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin).mp.	23,307
28	Intervention	exp docetaxel/ and exp bevacizumab/	190
29	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	488
30	Intervention	exp oxaliplatin/ and exp irinotecan/ and exp bevacizumab/	247
31	Intervention	((oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	964
32	Intervention	exp capecitabine/ and exp irinotecan/	444
33	Intervention	exp fluorouracil/ and exp irinotecan/	2,891
34	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar )) or (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or	5,414





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	
35	Intervention	exp carboplatin/ and exp fluorouracil/	715
36	Intervention	((carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbovin or carbotech or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	1,281
37	Intervention	exp cisplatin/ and exp fluorouracil/	8,477
38	Intervention	exp cisplatin/ and exp capecitabine/	434
39	Intervention	((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)) or ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	12,076



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
40	Intervention	exp oxaliplatin/ and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/)	4,010
41	Intervention	(oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurindex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)).mp.	8,061
42	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinal or Biocisplatinum or Platidiam)).mp.	987
43	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	346
44	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	304
45	Intervention	((Pralatrexate or Folutyn) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	3
46	Intervention	((ramucirumab or LY3009806 or Cyramza or IMC 1121B or IMC1121B or IMC-1121B or 1121B) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)).mp.	308
47	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp docetaxel/	1,069



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
48	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	1,927
49	Intervention	(exp docetaxel/ or exp paclitaxel/) and (exp cisplatin/ or exp carboplatin/)	8,946
50	Intervention	(((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) or (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)) and (((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin))).mp.	15,964
51	Intervention	exp docetaxel/ and exp fluorouracil/	1,893
52	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (docetaxel or docetaxel hydrate or	2,940



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	
53	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/	8,054
54	Intervention	(folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	10,587
55	Intervention	exp fluorouracil/ and exp paclitaxel/	1,817
56	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	3,219
57	Intervention	exp epirubicin/ and exp cisplatin/ and exp fluorouracil/	453



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
58	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	775
59	Intervention	exp epirubicin/ and exp cisplatin/ and exp capecitabine/	83
60	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	190
61	Intervention	exp epirubicin/ and exp oxaliplatin/ and exp fluorouracil/	96
62	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or	203



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	
63	Intervention	exp epirubicin/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	54
64	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	144
65	Intervention	exp sorafenib/ and exp docetaxel/ and exp cisplatin/ and exp oxaliplatin/	0
66	Intervention	((Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate or 4-3-4-Chloro-3-trifluoromethyl phenyl ureidophenoxy pyridine-2-carboxylic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd))).mp.	13
67	Intervention	((rilotumumab or AMG 102 or AMG102 or AMG-102) and (epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or	5



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Platinol or Biocisplatinum or Platidium) and (capecitabine or xeloda)).mp.	
68	Intervention	(exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp oxaliplatin/ and exp nivolumab/	3
69	Intervention	((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or LOHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	48
70	Intervention	exp fluorouracil/ and exp cisplatin/ and exp nivolumab/	4
71	Intervention	((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidium) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	39
72	Intervention	exp capecitabine/ and exp cisplatin/ and exp nivolumab/	0



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
73	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	10
74	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/ and exp nivolumab/	1
75	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Aducril or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	23
76	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/ and exp docetaxel/	57





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
77	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	179
78	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp oxaliplatin/	1,956
79	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	4,253
80	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp irinotecan/	1,542



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
81	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	3,050
82	Intervention	((pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinal or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	97



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
83	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	30
84	Intervention	((pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18) and (((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)) or ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda))))).mp.	63



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
85	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	236
86	Intervention	exp bevacizumab/ and exp oxaliplatin/ and exp docetaxel/	10
87	Intervention	((bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	28
88	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidium) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	3



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
89	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinal or Biocisplatinum or Platidium) and (s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616)).mp.	0
90	Intervention	exp cetuximab/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	102
91	Intervention	((cetuximab or Erbitux or IMC C225 or IMC-C225 or MAb C225 or C225) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	279
92	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinal or Biocisplatinum or Platidium)).mp.	166
93	Intervention	exp leucovorin/ and exp fluorouracil/ and exp etoposide/	110
94	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (etoposide or Eposide or Demethyl or Epipodophyllotoxin Ethylidine Glucoside or Eto-GRY or Eto GRY or Etoposide 5a alpha 9 alpha-Isomer or Etoposide 5S-Isomer or Etoposide	185



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		alpha-D- or Glucopyranosyl Isomer or Etoposide alpha D Glucopyranosyl Isomer or alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide or Etoposido Ferrer Farma or Exitop or Lastet or NSC-141540 or NSC 141540 or NSC141540 or Onkoposid or Riboposid or Toposar or Etoposide Teva or Teva Etoposide or Vepesid or VP 16-213 or VP 16 213 or VP 16213 or VP-16 or VP 16 or VP16 or Celltop or Etopos or Etomedac or Eposin or Etoposide 5a alpha-Isomer or Etoposide Pierre Fabre)).mp.	
95	Intervention	((golvatinib or E 7050 or E7050 cpd or E-7050) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	0
96	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp capecitabine/) and exp trastuzumab/	124
97	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qyyp)).mp.	290



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
98	Intervention	(exp cisplatin/ or exp oxaliplatin/) and (exp fluorouracil/ or exp leucovorin/ and exp trastuzumab/	133
99	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatin or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qypp)).mp.	39



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
100	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qyyp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	4
101	Intervention	exp lapatinib/ and exp oxaliplatin/ and exp capecitabine/	5
102	Intervention	((lapatinib or N-chloro-4-3-fluorobenzyl oxy phenyl-6-5-2-methylsulfonyl ethyl amino methyl-2-furyl-4-quinazolinamine or Tykerb or GW 282974X or GW282974X or GW-282974X or GW572016 or GW-572016 or GW 572016 or Lapatinib Ditosylate) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	12





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
103	Intervention	((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qyyp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	14
104	Intervention: Combined terms	or/13-103	158,854
105	Study Design (SIGN)	Randomized Controlled Trials as Topic/	164,417
106	Study Design (SIGN)	randomized controlled trial/	600,854
107	Study Design (SIGN)	Random Allocation/	107,036
108	Study Design (SIGN)	Double Blind Method/	176,270
109	Study Design (SIGN)	Single Blind Method/	32,966
110	Study Design (SIGN)	clinical trial/	538,842
111	Study Design (SIGN)	clinical trial, phase i.pt	25,261
112	Study Design (SIGN)	clinical trial, phase ii.pt	40,301
113	Study Design (SIGN)	clinical trial, phase iii.pt	22,055
114	Study Design (SIGN)	clinical trial, phase iv.pt	2,441
115	Study Design (SIGN)	controlled clinical trial.pt	95,416
116	Study Design (SIGN)	randomized controlled trial.pt	600,854
117	Study Design (SIGN)	multicenter study.pt	338,575
118	Study Design (SIGN)	clinical trial.pt	538,842



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
119	Study Design (SIGN)	exp Clinical Trials as topic/	385,079
120	Study design (SIGN): Combined RCT Terms	or/105-119	1,578,850
121	Study Design (SIGN)	(clinical adj trial\$.tw	488,818
122	Study Design (SIGN)	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw	199,886
123	Study Design (SIGN)	PLACEBOS/	35,932
124	Study Design (SIGN)	placebo\$.tw	249,917
125	Study Design (SIGN)	randomly allocated.tw	37,049
126	Study Design (SIGN)	(allocated adj2 random\$.tw	40,866
127	Study Design (SIGN)	(single arm).tw.	13,584
128	Study design (SIGN): Combined RCT Terms	or/121-127	806,261
129	Study design (SIGN): Combined RCT Terms	120 or 128	1,939,527
130	Study Design (SIGN)	case report.tw	405,953
131	Study Design (SIGN)	letter/	1,231,645
132	Study Design (SIGN)	historical article/	369,446
133	Study design (SIGN): Combined terms of irrelevant study designs	or/130-132	1,987,688
134	Study design (SIGN) Combined RCT Terms minus Irrelevant Study Designs	129 not 133	1,896,511
135	Combined Population & , Intervention & , Study Design	12 and 104 and 134	2,608
136	Limits: Language	limit 135 to english	<b>2,250</b>


**Tabel 44C – Søgestrategi for CENTRAL**

No.	Criteria	Search Algorithm	Results
1	Population	exp Stomach Neoplasms/	3,506
2	Population	((stomach or gastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	9,750
3	Population	((stomach or gastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	1,528
4	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	665
5	Population	((gastroesophageal or esophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	727
6	Population	gastroesophageal junction/	79
7	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	243
8	Population	((gastro-esophageal or gastro-oesophageal or oesophagogastric) adj3 adenocarcinoma*).mp.	163
9	Population	GOJ.mp.	25
10	Population	GEJ.mp.	510
11	Population	(advance\$ or metasta\$ or recurr\$ or unresect\$ or non-resect\$ or disseminated or stage 3 or stage III* or stage 4 or stage IV* or spread\$ or migration\$ or progress\$ or invasive or aggressive or "not operable" or untreatable or "not treatable" or secondary or incurable or "not curable").mp.	607,594
12	Population: Combined disease terms + Staging Terms	or/1-10 and 11	7,119
13	Intervention	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18).mp.	2,886
14	Intervention	(docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	8,371
15	Intervention	exp paclitaxel/	4,549
16	Intervention	(paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	12,477
17	Intervention	(s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616).mp.	80
18	Intervention	exp fluorouracil/	7,316
19	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	13,493



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
20	Intervention	(capecitabine or xeloda).mp.	4,707
21	Intervention	(ipilimumab or Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab or Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab or Ipilimumab, Anti-CTLA-4 Mab or Yervoy or MDX 010 or MDX010 or MDX-010 or MDX-CTLA-4 or MDX CTLA 4).mp.	1,794
22	Intervention	(avelumab or MSB-0010682 or MSB0010682 or bavencio or MSB0010718C or MSB-0010718C).mp.	369
23	Intervention	(bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin).mp.	7,509
24	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	345
25	Intervention	((oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar) and (bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin)).mp.	590
26	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar )) or (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	2,146
27	Intervention	exp carboplatin/ and exp fluorouracil/	155



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
28	Intervention	((carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbofin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplalin or paraplaline or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	487
29	Intervention	exp cisplatin/ and exp fluorouracil/	1,174
30	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)) or ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda))).mp.	3,099
31	Intervention	(oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-	3,638



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)).mp.	
32	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam)).mp.	28
33	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	11
34	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	6
35	Intervention	((Pralatrexate or Folutyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	3
36	Intervention	((ramucirumab or LY3009806 or Cyramza or IMC 1121B or IMC1121B or IMC-1121B or 1121B) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)).mp.	168



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
37	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	878
38	Intervention	(((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) or (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol)) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin))).mp.	7,197
39	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and	1,416



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		(docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976).mp.	
40	Intervention	(folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn).mp.	3,856
41	Intervention	exp fluorouracil/ and exp paclitaxel/	396
42	Intervention	(fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or Taxol, Bris or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol).mp.	987





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
43	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	263
44	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	149
45	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	88



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
46	Intervention	((epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	121
47	Intervention	((Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY 43 9006 or BAY 439006 or Sorafenib N-Oxide or Sorafenib N Oxide or BAY-673472 or BAY 673472 or BAY 545-9085 or BAY 545 9085 or BAY 5459085 or BAY-545-9085 or BAY5459085 or Sorafenib Tosylate or 4-3-4-Chloro-3-trifluoromethyl phenyl ureidophenoxy pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd))).mp.	10
48	Intervention	((ritolutumab or AMG 102 or AMG102 or AMG-102) and (epirubicin or epi-cell or epi cell or epicell or epilem or farmorubicina or IMI-28 or imi 28 or imi28 or nsc-256942 or nsc 256942 or nsc256942 or ellence or pharmorubicin or farmorubicine or farmorubicin or epirubicin hydrochloride or hydrochloride, epirubicin) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	16
49	Intervention	(((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or	56



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	
50	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	130
51	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile	1,877



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)).mp.	
52	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (irinotecan or irrinotecan or irinotecan hydrochloride or cpt-11 or camptothecin-11 or cpt 11 or cpt11 or nk012 compound or sn 38 or sn38 cpd or sn-38 or sn 38 11 or sn-38-11 or camptosar)).mp.	1,298
53	Intervention	((pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18) and (((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloro-platinum or cis Diamminedichloro-platinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo	90



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)) or ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda))).mp.	
54	Intervention	((docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (carboplatin or CBDCA or blastocarb or carbosin or carbotec or ercar or jm-8 or jm 8 or jm8 or neocarbo or nsc-241240 or nsc 241240 or nsc241240 or paraplatin or paraplatine or platinwas or ribocarbo or carboplat or nealorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn)).mp.	117
55	Intervention	((bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb or Bevacizumab awwb or Avastin) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976)).mp.	15



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
56	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	2
57	Intervention	((cediranib or 4-4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy-6-methoxy-7-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy quinazoline or AZD2171 or AZD-2171 or AZD 2171) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616)).mp.	0
58	Intervention	((cetuximab or Erbitux or IMC C225 or IMC-C225 or MAb C225 or C225) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	133
59	Intervention	((s1-tegafur-oxonate combination or s1-fluoropyrimidine oxoonate combination or ts-1 cpd or s-1 combination or s-1 cpd or bms 247616 or bms247616) and (docetaxel or docetaxel hydrate or docetaxel trihydrate or docetaxol or docetaxel anhydrous or taxoltere metro or taxotere or nsc 628503 or nsc-628503 or RP 56976 or rp-56976) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam)).mp.	8



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
60	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (etoposide or Eposide or Demethyl or Epipodophyllotoxin Ethylidine Glucoside or Eto-GRY or Eto GRY or Etoposide 5a alpha 9 alpha-Isomer or Etoposide 5S-Isomer or Etoposide alpha-D- or Glucopyranosyl Isomer or Etoposide, alpha D Glucopyranosyl Isomer or alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide or Etoposido Ferrer Farma or Exitop or Lastet or NSC-141540 or NSC 141540 or NSC141540 or Onkoposid or Riboposid or Toposar or Etoposide Teva or Teva Etoposide or Vepesid or VP 16-213 or VP 16 213 or VP 16213 or VP-16 or VP 16 or VP16 or Celltop or Etopos or Etomedac or Eposin or Etoposide 5a alpha-Isomer or Etoposide Pierre Fabre)).mp.	59
61	Intervention	((golvatinib or E 7050 or E7050 cpd or E-7050) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (capecitabine or xeloda)).mp.	0
62	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or	133



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qypp or Trastuzumab qypp)).mp.	
63	Intervention	((lapatinib or N-chloro-4-3-fluorobenzyl oxy phenyl-6-5-2-methylsulfonyl ethyl amino methyl-2-furyl-4-quinazolinamine or Tykerb or GW 282974X or GW282974X or GW-282974X or GW572016 or GW-572016 or GW 572016 or Lapatinib Ditosylate) and (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (capecitabine or xeloda)).mp.	20
64	Intervention	(((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluorouracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurdex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda)) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qypp or Trastuzumab qypp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	13





No.	Criteria	Search Algorithm	Results
65	Intervention	((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	33
66	Intervention	((capecitabine or xeloda) and (cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	3
67	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or	33



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)).mp.	
68	Intervention	((pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18) and ((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatin or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and ((fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) or (capecitabine or xeloda))).mp.	108
69	Intervention	((folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorum or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5 formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil	28



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		<p>GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.</p>	
70	Intervention	<p>((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qyyp or Trastuzumab qyyp)).mp.</p>	28
71	Intervention	<p>((cisplatin or Platinum Diamminodichloride or Diamminodichloride, Platinum or cis-Platinum or cis-Platinum or Dichlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or NSC-119875 or Platino or Platinol or Biocisplatinum or Platidiam) or (oxaliplatin or oxaliplatine or eloxatine or eloxatin or ACT 078 or ACT-078 or ACT078 or L-OHP cpd or L OHP</p>	4



No.	Criteria	Search Algorithm	Results
		cpd or LOHP cpd)) and (fluorouracil or 5FU or 5-FU or 5-Fluorouracil or 5 Fluorouracil or Fluoruracil or 5-FU Lederle or 5 FU Lederle or 5-FU Medac or 5 FU Medac or 5-HU Hexal or 5 HU Hexal or Adrucil or Carac or Efudix or Fluoro-Uracile ICN or Fluoro Uracile ICN or Efudex or Fluoroplex or Flurodex or Fluorouracil Mononitrate or Fluorouracil Monopotassium Salt or Fluorouracil Monosodium Salt or Fluorouracil Potassium Salt or Fluorouracil-GRY or Fluorouracil GRY or Fluorouracile Dakota or Dakota, Fluorouracile or Fluorouracilo Ferrer Far or Fluracedyl or Haemato-FU or Haemato FU or Neofluor or Onkofluor or Ribofluor or 5-Fluorouracil-Biosyn or 5 Fluorouracil Biosyn) and (folinic acid or leucovorin or folinic acid-sf or folinic acid sf or leukovorin or leukovorin or acid, folinic or citrovorum factor or factor, citrovorum or calcium leucovorin or leucovorin, calcium or calcium folinate or leucovorin, monosodium salt or monosodium salt leucovorin or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydropteroylglutamate or 5-formyltetrahydrofolate or 5 formyltetrahydrofolate or wellcovorin) and (trastuzumab or Trastuzumab beta or beta, Trastuzumab or Herceptin or Trazimera or Trastuzumab-qypp or Trastuzumab qypp) and (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18)).mp.	
72	Intervention: Combined terms	or/13-71	42,246
73	Combined Population & , Intervention	12 and 72	2,630
74	Limits: Language	limit 73 to english	<b>2,409</b>

### H.1.2 Systematisk valg af studier

Udvælgelsen af studier fulgte en to-trins screeningproces, hvor man i stadie 1 reviewede titler og abstracts og i stadie 2 reviewede fuldtekstartikler. Alle titler/abstracts blev holdt op mod de prædefinerede in- og eksklusionskriterier, som beskrevet herunder i tabel 45. De hits, som mødte kriterierne, blev herefter reviewed på fuldtekstniveau, og artikler, som mødte alle inklusionskriterier og ingen af eksklusionskriterierne, blev inkluderet i SLR'en og data blev ekstraheret herfra.

Begge stadier blev udført af to forskere, uafhængigt af hinanden. Uenigheder blev løst ved diskussion mellem de to, og hvis nødvendigt, ved involvering af en tredje, mere senior, forsker.


**Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier**

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<b>Population</b>	<p>Voksne patienter (<math>\geq 18</math> år) med HER2-negativ, lokalavanceret og ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling herfor.</p> <p>Subgrupper</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ethvert niveau af PD-L1 ekspresion</li> <li>PD-L1 CPS <math>\geq 1</math></li> <li>PD-L1 CPS <math>\geq 10</math></li> <li>PD-L1 CPS <math>\geq 5</math></li> </ul>	<p>Studier med patienter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>som tidligere havde modtaget systemisk behandling for lokalavanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund</li> <li>med planocellulær histologi</li> <li>der udelukkende var i ECOG performance status gruppe 2 eller derover.</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Capecitabine or 5-FU + irinotecan</i></li> <li><i>Bevacizumab + oxaliplatin + docetaxel</i></li> <li><i>Carboplatin + 5-FU</i></li> <li><i>Cediranib + cisplatin + fluoropyrimidine</i></li> <li><i>Cediranib + cisplatin + fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine)</i></li> <li><i>Cetuximab + oxaliplatin + capecitabine</i></li> <li><i>Cisplatin + 5-FU or capecitabine</i></li> <li><i>Cisplatin or oxaliplatin + 5-FU or capecitabine + docetaxel</i></li> <li><i>Docetaxel</i></li> <li><i>Docetaxel + cisplatin + S-1</i></li> <li><i>Docetaxel or paclitaxel + cisplatin or carboplatin</i></li> <li><i>ECF (epirubicin + cisplatin + fluorouracil)</i></li> <li><i>ECX (epirubicin + cisplatin + capecitabine)</i></li> <li><i>EOF (epirubicin + oxaliplatin + fluorouracil)</i></li> <li><i>EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabine)</i></li> <li><i>Etoposide + leucovorin + 5-FU</i></li> <li><i>Fluoropyrimidine (5-FU or capecitabine) + oxaliplatin + nivolumab</i></li> </ul>	<p>Studier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hvor interventionerne ikke er undersøgt til patienter med lokalavanceret, ikke-receserbar eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund</li> <li>med alle andre end de nævnte interventioner</li> </ul>



Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + cisplatin + nivolumab</li> <li>• Capecitabine + cisplatin + nivolumab</li> <li>• FOLFOX (folinic acid [leucovorin] + fluorouracil + oxaliplatin) + nivolumab</li> <li>• Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine)</li> <li>• Fluorouracil + folinic acid [leucovorin] + oxaliplatin + docetaxel</li> <li>• Fluorouracil + leucovorin</li> <li>• Fluorouracil + paclitaxel</li> <li>• FOLFIRI (folinic acid [leucovorin] + fluorouracil + irinotecan)</li> <li>• FOLFOX (folinic acid [leucovorin] + fluorouracil + oxaliplatin)</li> <li>• Golvatinib + cisplatin + capecitabine</li> <li>• Ipilimumab as maintenance therapy after fluoropyrimidine</li> <li>• Oxaliplatin + 5-FU or capecitabine</li> <li>• Oxaliplatin + 5-FU/LV or oxaliplatin + capecitabine followed by avelumab</li> <li>• Oxaliplatin + irinotecan + bevacizumab therapy followed by docetaxel + bevacizumab therapy followed by bevacizumab</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Pembrolizumab monotherapy</li> <li>• Pembrolizumab + cisplatin or oxaliplatin + 5-FU or capecitabine</li> <li>• Pembrolizumab + FOLFOX (folinic acid [leucovorin] + fluorouracil + oxaliplatin)</li> <li>• Pralatrexate + oxaliplatin</li> <li>• Ramucirumab + paclitaxel as maintenance therapy</li> <li>• Rilotumumab + epirubicin + cisplatin + capecitabine</li> <li>• S-1</li> <li>• S-1 + cisplatin</li> <li>• S-1 + docetaxel</li> <li>• Sorafenib + docetaxel + cisplatin or oxaliplatin</li> <li>• SOX (S-1 + oxaliplatin)</li> </ul>	



Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCF (docetaxel + carboplatin + fluorouracil)</li> <li>• TEF (docetaxel + fluorouracil)</li> <li>• Tislelizumab + (5-FU or capecitabine) + (cisplatin or oxaliplatin)</li> <li>• Tislelizumab + (cisplatin or oxaliplatin) + paclitaxel</li> </ul>	
Komparatorer	Alle interventioner nævnt herover  Placebo  <i>Best Supportive Care</i>	Studier hvor ingen af de nævnte komparatorer er rapporteret
Effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samlet overlevelse (OS)</li> <li>• Progressionsfri overlevelse (PFS)</li> <li>• Varighed af respons (DOR)</li> <li>• Objektiv responsrate (ORR)</li> </ul>	Studier hvor ingen af de nævnte effekt mål er rapporteret
Studiedesign/ publikationstype	Randomiserede, kontrollerede studier*	Ikke-randomiserede og <i>single-arm</i> studier  Observationelle studier  Kasuistikker, ledere, kommentarer, guidelines, nyheder eller narrative reviews  Dyrestudier, in vitro/ex vivo studier, gen-/protein-ekspressionsstudier, farmakokinetiske/-dynamiske studier
Sprogbe grænsninger	Studier på engelsk	Studier på andre sprog end engelsk

\* For at blive inkluderet skulle studiet have mindst to arme, hvori relevante interventioner blev undersøgt. Forkortelser: BPI: Brief Pain Inventory; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization For Research And Treatment Of Cancer (EORTC) Core Quality of Life questionnaire; EORTC QLQ-STO22: EORTC Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimension; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric Cancer; RCT: randomized controlled trial; SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire; SF-12: Short Form 12 Health Survey Questionnaire.



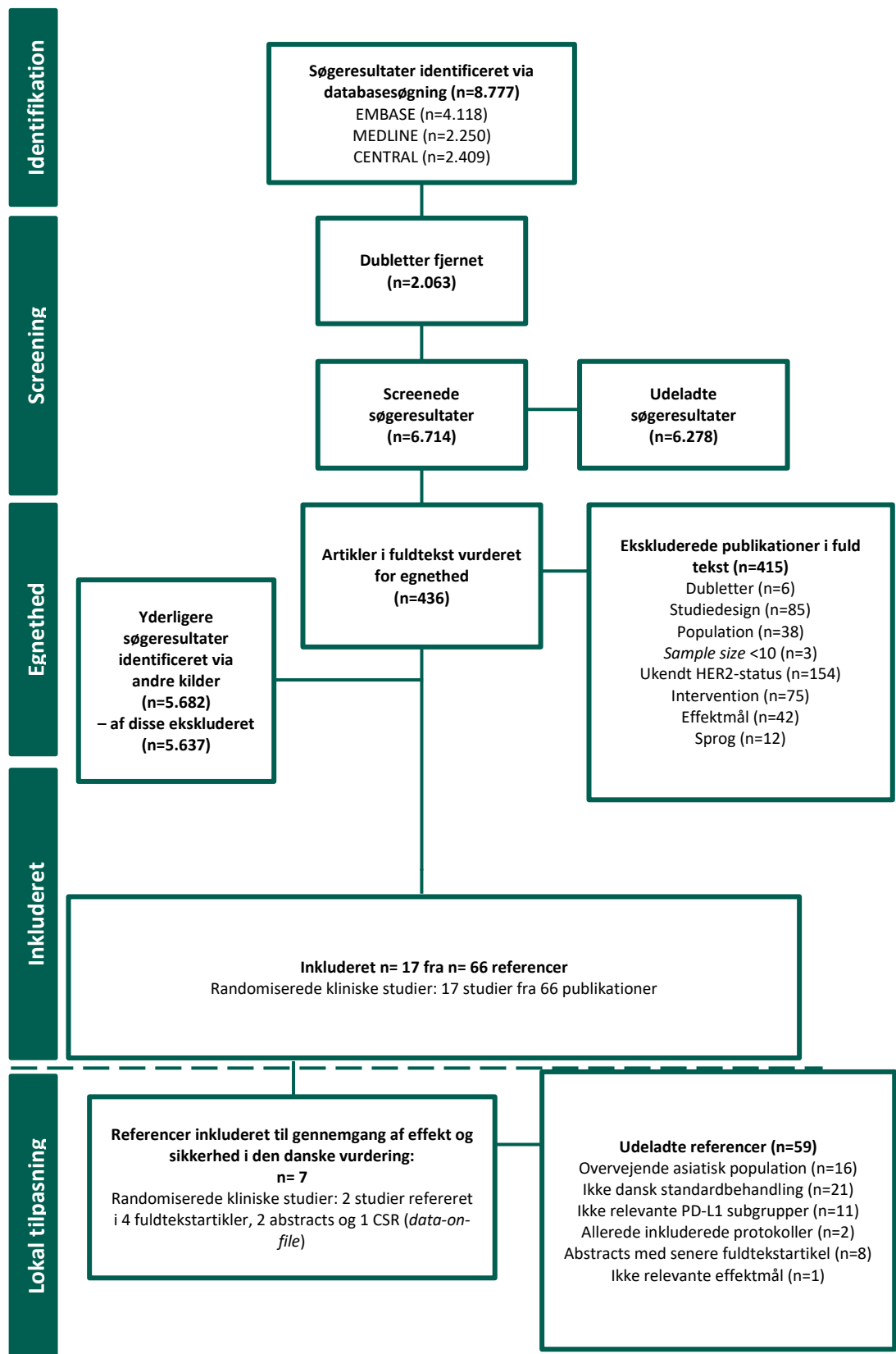
Som tilpasning til denne ansøgning blev følgende typer publikationer efterfølgende ekskluderet

- Publikationer vedr. studier med en overvejende asiatisk population
- Publikationer vedr. studier af interventioner, som ikke er dansk standardbehandling
- Publikationer vedr. ikke-relevante PD-L1 subpopulationer
- Publikationer vedr. ikke-relevante effektmål
- Abstracts, hvor en senere fuldtekstartikel gengiver samme resultater
- Studierprotokoller, som også indgår som supplement til inkluderede fuldtekstartikler

*European Public Assessment Reports (EPAR)* blev inkluderet.

På baggrund af ovennævnte identifikations- og selektionsparametre, ser PRISMA-flowdiagrammet således ud:







Tabel XVI - Oversigt over studier ekskluderet på fuldtekstniveau

Forfatter	År	Titel	Årsag
--	1982	A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal tumor study group	Intervention
--	1982	A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma: The gastrointestinal tumor study group	Ukendt HER2-status
--	1984	Randomized study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. The gastrointestinal tumor study group	Ukendt HER2-status
--	1988	Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: Results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. Gastrointestinal tumor study group	Ukendt HER2-status
--	1992	A randomized, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (fp) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4'-epirubicin (fpepir). Kyoto research group for chemotherapy of gastric cancer (krqgoc)	Ukendt HER2-status
--	2016	Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor	Intervention
--	2019	A study of gentuximab + paclitaxel in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer	Studiedesign
--	2020	Triplet combination of cytotoxics as first-line treatment for metastatic gastric cancer	Studiedesign
Abad-Esteve et al	1990	Randomized trial of fluorouracil, adriamycin and mithomycin (fam) vs. Fluorouracil, adriamycin and platin (fap) in advanced gastric cancer	Sprog
Ahmadzadeh et al	2020	The efficacy and safety of modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil vs. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine regimen in the advanced gastric cancer: A randomized controlled clinical trial	Ukendt HER2-status
Ahmann et al	1974	A controlled evaluation of 5 fluorouracil utilizing a single injection technique	Sample size <10
Ahn et al	2002	Nephrotoxicity of heptaplatin: A randomized comparison with cisplatin in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Ajani	2002	Docetaxel in combination for advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2017	A phase iii trial comparing oral s-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2013	Combination of cisplatin/s-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the first-line advanced gastric cancer study	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2005	Phase ii multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2007	Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase iii trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: The v-325 study group	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2007	Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase iii trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: The v-325 study group	Ukendt HER2-status
Ajani et al	2010	Multicenter phase iii comparison of cisplatin/s-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
		gastroesophageal adenocarcinoma study: The flags trial	
Al-Batran et al	2008	Phase iii trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie	Ukendt HER2-status
Al-Batran et al	2013	The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (flot65+)	Ukendt HER2-status
Anonymous	1982	A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma: The gastrointestinal tumor study group	Dublet
Arbuck et al	1990	A phase ii trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin c, and leucovorin in advanced gastric carcinoma	Studiedesign
Babu et al	2017	Efficacy and safety of first-line systemic chemotherapy with epirubicin, cisplatin plus 5-fluorouracil and docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil regimens in locally advanced inoperable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A prospective phase ii study from south india	Studiedesign
Babu et al	2018	Comparison of health-related quality of life with epirubicin, cisplatin plus 5-fluorouracil and docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil chemotherapy regimens as first-line systemic therapy in locally advanced inoperable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A prospective study from south india	Studiedesign
Baek et al	2006	Phase ii study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Studiedesign
Bailey et al	1992	A phase i trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and dipyridamole given by concurrent 120-h continuous infusions	Studiedesign
Bajetta et al	1998	Fep regimen (epidoxorubicin, etoposide and cisplatin) in advanced gastric cancer, with or without low-dose gm-csf: An italian trial in medical oncology (itmo) study	Intervention
Balana et al	1990	Treatment of advanced gastric cancer (gc) with a fluorouracil (f) or a cisplatin (p) based chemotherapy. A study of the spanish cooperative group for gastrointestinal tumor therapy (ttt)	Studiedesign
Bando et al	2016	Efficacy and safety of s-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Bang et al	2015	Randomized, double-blind phase ii trial with prospective classification by atm protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer	Population
Bang et al	2019	A phase ii, randomised study of mfolfox6 with or without the akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer	Intervention
Bang et al	2010	Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (toga): A phase 3, open-label, randomised controlled trial	Population
Barone et al	1998	Treatment of patients with advanced gastric carcinoma with a 5-fluorouracil-based or a cisplatin-based regimen: Two parallel randomized phase ii studies	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Berenberg et al	1995	Phase ii study of 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of patients with advanced gastric cancer. A southwest oncology group study	Ukendt HER2-status
Berglund et al	2010	An explorative randomised phase ii study of sequential chemotherapy in advanced upper gastrointestinal cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Bi et al	2012	The clinical research of elemene emulsion combined with folfox4 regimen in the treatment of advanced gastric carcinoma	Population
Bin et al	2022	Sox combined with intraperitoneal perfusion of docetaxel compared with dos regimen in the first-line therapy for advanced gastric cancer with malignant ascites: A prospective observation	Intet ekstraherbart effektmål
Bjerkset et al	1986	Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon or rectum	Intet ekstraherbart effektmål
Bodoky et al	2015	Clinical benefit and health-related quality of life assessment in patients treated with cisplatin/s-1 versus cisplatin/5-fu: Secondary end point results from the first-line advanced gastric cancer study (flags)	Ukendt HER2-status
Boku et al	1192	Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (g/gej) cancer: Attraction-4 (ono-4538-37) study	Studiedesign
Boku et al	2019	Safety and efficacy of nivolumab in combination with s-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: Interim results of a randomized, phase ii trial (attraction-4)	Intervention
Boku et al	2009	Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus s-1 in metastatic gastric cancer: A randomised phase 3 study	Ukendt HER2-status
Bonnetain et al	2005	Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer. Analysis modalities and clinical applicability of qol in randomized phase ii trial in a digestive oncology	Ukendt HER2-status
Bouch et al	2004	Randomized multicenter phase ii trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (lv5fu2), lv5fu2 plus cisplatin, or lv5fu2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A federation francophone de cancerologie digestive group study--ffcd 9803	Ukendt HER2-status
Bouche et al	2004	Randomized multicenter phase ii trial of biweekly regime of fluorouracil and leucovorin (lv5fu2), lv5fu2 plus cisplatin, or lv5fu2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer. Final results of study ffcd 9803	Intet ekstraherbart effektmål
Bruckner et al	1982	Studies of baker's antifol, methotrexate, and razoxane in advanced gastric cancer: A southwest oncology group report	Intervention
Bruckner et al	1988	Triazine and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: Results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer	Dublet
Brugarolas et al	1975	Chemotherapy in advanced gastric cancer. A controlled clinical study	Studiedesign
Bullen et al	1976	Randomized comparison of melphalan and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastrointestinal cancer	Ukendt HER2-status
Buroker et al	1979	5 fu infusion with mitomycin-c vs. 5 fu infusion with methyl-ccnu in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer: A southwest oncology group study	Ukendt HER2-status
Buroker et al	1978	Mitomycin c alone and in combination with infused 5 fluorouracil in the treatment of disseminated gastrointestinal carcinomas	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Cao et al	1997	Observation of effect about elemene plus fluorouracil and acupuncture shenque treat advanced gastric carcinoma	Sprog
Cascinu et al	2008	Pegylated liposomal doxorubicin, 5-fluorouracil and cisplatin versus mitomycin-c, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer: A randomised phase ii trial	Studiedesign
Cascinu et al	2011	Pegylated liposomal doxorubicin, 5-fluorouracil and cisplatin versus mitomycin-c, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer: A randomized phase ii trial	Ukendt HER2-status
Catenacci Daniel et al	2017	Keynote-059 cohort 3: Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with pd-l1-positive advanced gastric/gastroesophageal (g/gej) cancer	Studiedesign
Catenacci et al	2019	Bemarituzumab with modified folfox6 for advanced fgfr2-positive gastroesophageal cancer: Fight phase iii study design	Studiedesign
ccedil;li et al	1998	A randomized phase iii trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. Turkish oncology group	Ukendt HER2-status
Chao et al		Pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (msi-h) advanced gastric/gastroesophageal junction (g/gej) cancer by line of therapy	Studiedesign
Chao et al	2000	Successful initial treatment with weekly etoposide, epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin chemotherapy in advanced gastric cancer patients with disseminated intravascular coagulation	Studiedesign
Chau et al	2011	Real3: A multicenter randomized phase ii/iii trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (eoc) versus modified (m) eoc plus panitumumab (p) in advanced oesophagogastric (og) cancer-response rate (rr), toxicity, and molecular analysis from phase ii	Studiedesign
Chau et al	2018	Quality-of-life (qol) results from rainfall: A randomized, double-blind, placebo (pl)-controlled phase iii study of cisplatin (cis) plus capecitabine (cape) or 5fu with or without ramucirumab (ram) as first-line therapy for metastatic gastric or gastroesophageal junction (g-gej) cancer	Studiedesign
Chaudhuri et al	2017	Efficacy, safety and health-related quality of life with epirubicin, cisplatin plus 5-fu (ecf) and docetaxel, cisplatin plus 5-fu (dcf) regimens as first-line systemic chemotherapy in metastatic gastric cancer: Final results of a phase ii study	Studiedesign
Chen et al	2018	Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin in chinese patients with advanced and metastatic gastric cancer: Re-analysis of efficacy and safety data from the ml17032 phase iii clinical trial	Ukendt HER2-status
Chen et al	2016	S-I combined with cisplatin plus concurrent chemoradiotherapy versus cisplatin plus concurrent chemoradiotherapy for chinese patients with advanced gastric cancer: A multi-centre randomized controlled trial	Intervention
Cheng et al	2017	Chemotherapy regimen based on sorafenib combined with 5-fu on hif-1alpha and vegf expression and survival in advanced gastric cancer patients	Intervention
Childs et al	1968	Treatment of unresectable adenocarcinomas of the stomach with a combination of 5-fluorouracil and radiation	Population
Chlebowski et al	1979	Treatment of advanced gastric carcinoma with 5-fluorouracil: A randomized comparison of two routes of delivery	Ukendt HER2-status
Chlebowski et al	1985	Cyclophosphamide plus 5-fu versus 5-fu alone in advanced gastric carcinoma	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Chung et al	2019	Pembrolizumab + chemotherapy for advanced g/gej adenocarcinoma (gc): The phase iii keynote-062 study	Studiedesign
Chung et al	2019	Keynote-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for her2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study	Studiedesign
Cleary et al	2019	Folfox plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial	Ukendt HER2-status
Coates et al	1984	Combination therapy with methotrexate and 5-fluorouracil: A prospective randomized clinical trial of order of administration	Sample size <10
Cocconi et al	1994	Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus pelf chemotherapy in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial of the italian oncology group for clinical research	Ukendt HER2-status
Cocconi et al	2003	Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (pelf) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (famtx) in advanced gastric carcinoma	Ukendt HER2-status
Cocconi et al	1982	Randomized comparison of 5-fu alone or combined with mitomycin and cytarabine (mfc) in the treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Colucci et al	1990	Folinic acid at high dosage and fluorouracil vs epidoxorubicin in advanced gastric carcinoma	Sprog
Colucci et al	1991	A randomized study with 5-fu + folinic acid (fa) alone or with epirubicin (e) in advanced gastric carcinoma	Studiedesign
Colucci et al	1995	Efficacy of the association of folinic acid and 5-fluorouracil alone versus folinic acid and 5-fluorouracil plus 4-epidoxorubicin in the treatment of advanced gastric carcinoma	Ukendt HER2-status
Coombes et al	1994	Randomised trial of epirubicin versus fluorouracil in advanced gastric cancer	Intervention
Coombes et al	1994	Randomised trial of epirubicin versus fluorouracil in advanced gastric cancer. An international collaborative cancer group (iccg) study	Ukendt HER2-status
Cort et al	2020	Efficacy and safety of trastuzumab emtansine plus capecitabine vs trastuzumab emtansine alone in patients with previously treated erbb2 (her2)-positive metastatic breast cancer: A phase 1 and randomized phase 2 trial	Intet ekstraherbart effektmål
Cui et al	2015	Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma	Studiedesign
Cullinan et al	1993	A randomized comparison of fluorouracil + adriamycin + cisplatin (fap), fluorouracil + adriamycin + semustine (fame), fame alternating with triazine (t) and fluorouracil alone in advanced gastric carcinoma. A north central cancer treatment group study (meeting abstract)	Studiedesign
Cullinan et al	1994	Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer	Intervention
Cullinan et al	1985	A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin	Ukendt HER2-status
Cullinan et al	1994	Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. North central cancer treatment group	Ukendt HER2-status
Cunningham et al		Phase iii, randomized, double-blind, multicenter, placebo (p)-controlled trial of rilotumumab (r) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ecx) as first-line therapy in patients (pts) with advanced met-	Studiedesign



Forfatter	År	Titel	Årsag
		positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (g/gej) cancer: Rilomet-1 study	
Cunningham et al	2008	Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Curran et al	2009	Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: Results of a randomised phase iii trial	Ukendt HER2-status
Dai et al	2017	Paclitaxel/oxaliplatin/fluorouracil (tof) regimen versus s-1/ oxaliplatin (sox) regimen for metastatic gastric cancer patients	Ukendt HER2-status
Dank et al	2008	Randomized phase iii study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction	Ukendt HER2-status
De Lisi et al	1996	The combination of cisplatin, doxorubicin, and mitomycin (pam) compared with the fam regimen in treating advanced gastric carcinoma. A phase ii randomized trial of the italian oncology group for clinical research	Ukendt HER2-status
De Lisi et al	1986	Randomized comparison of 5-fu alone or combined with carmustine, doxorubicin, and mitomycin (bafmi) in the treatment of advanced gastric cancer: A phase iii trial of the italian clinical research oncology group (goirc)	Ukendt HER2-status
De Lisi et al	1988	5-fluorouracil versus a combination of bcnu, adriamycin, 5-fu and mitomycin c in advanced gastric cancer: A prospective randomized study of the italian clinical research oncology group	Ukendt HER2-status
De-Hui et al	2020	Effect of shunqi yiwei decoction combined with sox chemotherapy on advanced gastric cancer	Intervention
Deleporte et al	2021	Fortnightly or fractionated weekly docetaxel-cisplatin-5-fu as first-line treatment in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: The randomized phase ii doge study	Ukendt HER2-status
Deng et al	2013	Safety analysis of weekly paclitaxel plus s-1 versus paclitaxel plus 5-fluorouracil/calcium folinate as first-line therapy in advanced gastric cancer: A multicenter open random phase ii trial	Intet ekstraherbart effektmål
Diez Garcia et al	2022	P-285 q-twist analysis for pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced esophageal cancer in the keynote-590 study	Studiedesign
Dong et al	2014	Comparison of short-term efficacy and safety of tirox and dcf regimens for advanced gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Douglass et al	1984	An eastern cooperative oncology group evaluation of combinations of methyl-ccnu, mitomycin c, adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer (est 2277)	Ukendt HER2-status
Du et al	2015	S-1 and cisplatin with or without nimotuzumab for patients with untreated unresectable or metastatic gastric cancer: A randomized, open-label phase 2 trial	Ukendt HER2-status
du Rusquec et al	2023	Evaluation of the relevance of the growth modulation index (gmi) from the ffcd 0307 randomized phase iii trial comparing the sequence of two chemotherapeutic regimens	Ukendt HER2-status
Duffour et al	2006	Safety of cisplatin combined with continuous 5-fu versus bolus 5-fu and leucovorin, in metastatic gastrointestinal cancer (ffcd 9404 randomised trial)	Intet ekstraherbart effektmål
Eatock et al	2013	Phase ii randomized, double-blind, placebo-controlled study of amg 386 (trebananib) in	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
		combination with cisplatin and capecitabine in patients with metastatic gastro-oesophageal cancer	
Engstrom et al	1976	Phase ii study of methyl ccnu (nsc 95441) advanced gastrointestinal cancer	Studiedesign
Enzinger et al	2016	Calgb 80403 (alliance)/e1206: A randomized phase ii study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers	Intervention
Falk et al	1977	Combined treatment with bcg and chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer	Population
Fang et al	2019	Regional hyperthermia combined with chemotherapy in advanced gastric cancer	Intervention
Flechner et al	1987	5-fluorouracil, 4-epidoxorubicin, and mitomycin c (fem) combination chemotherapy for advanced gastric carcinoma - a phase-ii trial by the 'chemotherapiegruppe gastroenterologischer tumoren (cgt)'	Studiedesign
Friedman et al	1983	Chemotherapy of disseminated gastric cancer. A joint effort of the northern california oncology group and the japanese gastric cancer chemotherapy group	Ukendt HER2-status
Fuchs et al	2019	Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (rainfall): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Intervention
Fujitani et al	2016	Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (regatta): A phase 3, randomised controlled trial	Dublet
Gailani et al	1972	Comparison of treatment of metastatic gastrointestinal cancer with 5-fluorouracil (5-fu) to a combination of 5-fu with cytosine arabinoside	Population
Galvez et al	1991	5-fluorouracil (f) + 4'epidriamycin (e) + cisplatin (c) vs. Cisplatin (c) + etoposide (e) + 5-fluorouracil (f) in patients with advanced gastric cancer	Studiedesign
Gao et al	2021	Study on the clinical effects of targeted therapy on elderly patients with gastric cancer	Population
Garc et al	1988	5-fu in perfusion and adriamycin (fa ad) vs. 5-fu in perfusion and bcnu (fub ad) in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma	Sprog
Gastrointestinal Tumor Study	1984	Randomized study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer	Intervention
Gastrointestinal Tumor Study	1988	Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: Results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer	Population
Giuliani et al	2008	Epirubicin, taxotere and fluorouracil modulated by folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer: A phase ii study of the gruppo oncologico dell' italia meridionale (goim)	Studiedesign
Glimelius et al	1997	Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer	Intet ekstraherbarb effektmål
Glimelius et al	1995	Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer	Intet ekstraherbarb effektmål
Goekkurt et al	2018	Ipilimumab or folfox in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated her2 positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma (ega): The randomized phase ii integra trial (aio sto 0217)	Studiedesign
Goetze et al	2018	Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (pipac) in combination with standard of care chemotherapy in primarily untreated chemo naive upper gi-adenocarcinomas with peritoneal seeding - a phase ii/iii trial of the aio/caogi/aco	Studiedesign
Gomez-Martin et al	2012	Incidence of hand-foot syndrome with capecitabine in combination with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced and/or	Studiedesign





Forfatter	År	Titel	Årsag
		metastatic gastric cancer suitable for treatment with a fluoropyrimidine-based regimen	
Gong et al	2022	Safety, antitumor activity and biomarkers of sugemalimab in chinese patients with advanced solid tumors or lymphomas: Results from the first-in-human phase 1 trial	Intervention
Gubanski et al	2014	Quality of life in patients with advanced gastric cancer sequentially treated with docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil and folinic acid (leucovin)	Ukendt HER2-status
Gubanski et al	2010	Randomized phase ii study of sequential docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil/folinic acid (leucovorin) in patients with advanced gastric cancer: The gatac trial	Ukendt HER2-status
Guimbaud et al	2014	Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A french intergroup (federation francophone de cancerologie digestive, federation nationale des centres de lutte contre le cancer, and groupe cooperateur multidisciplinaire en oncologie) study	Ukendt HER2-status
Guimbaud et al	2014	Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A french intergroup (f&eacute;d&eacute;ration francophone de canc&eacute;rologie digestive, f&eacute;d&eacute;ration nationale des centres de lutte contre le cancer, and groupe coop&eacute;rateur multidisciplinaire en oncologie) study	Ukendt HER2-status
Guo et al	2015	Low-dosed docetaxel showed equivalent efficacy but improved tolerability compared with oxaliplatin in the s-1-based first-line chemotherapy regimen for metastatic or recurrent gastric adenocarcinoma	Ukendt HER2-status
Guo et al	2019	A comprehensive evaluation of clinical efficacy and safety of celecoxib in combination with chemotherapy in metastatic or postoperative recurrent gastric cancer patients: A preliminary, three-center, clinical trial study	Intervention
Gupta	1982	Treatment of advanced gastric cancer with 5-fluorouracil versus mitomycin c	Ukendt HER2-status
Hall et al	2017	A randomised phase ii trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321go)	Intet ekstraherbart effektmål
Hall et al	2021	Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: The go2 phase 3 randomized clinical trial	Ukendt HER2-status
Halmos et al	2013	A phase i study of the combination of oxaliplatin/docetaxel and vandetanib for the treatment of advanced gastroesophageal cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Hamid et al	2022	First-in-human study of an ox40 (ivuxolimab) and 4-1bb (utomilumab) agonistic antibody combination in patients with advanced solid tumors	Population
Harper Wynne et al	2003	Randomised, multicenter phase iii study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: Confirmation of dose escalation	Studiedesign
Hazel et al	1981	Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas. A prospective randomized trial	Intervention
Hecht et al	2016	Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric,	Intervention



Forfatter	År	Titel	Årsag
		esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: Trio-013/logic--a randomized phase iii trial	
Hironaka et al	2016	S-1 plus leucovorin versus s-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus s-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: A randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial	Ukendt HER2-status
Hogner et al	2021	Pazopanib with 5-fu and oxaliplatin as first line therapy in advanced gastric cancer: A randomized phase-ii study&mdash;the paflo trial. A study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie aio-sto-0510	Intervention
Hogner et al	2021	Pazopanib with 5-fu and oxaliplatin as first line therapy in advanced gastric cancer: A randomized phase-ii study-the paflo trial. A study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie aio-sto-0510	Intervention
Hong et al	2020	Clinical study of xiangshaliujunzi decoction combined with s-1 as maintenance therapy for stage iii or iv gastric carcinoma and colorectal carcinoma	Studiedesign
Horn et al	1987	Phase i-ii clinical trial with alpha-difluoromethylornithine - an inhibitor of polyamine biosynthesis	Studiedesign
Hou et al	2009	Weekly docetaxel, cisplatin and low dose fluorouracil for advanced gastric carcinoma: A randomized clinical trial	Population
Huang et al	2013	A multicentre randomised trial comparing weekly paclitaxel + s-1 with weekly paclitaxel + 5-fluorouracil for patients with advanced gastric cancer	Intet ekstraherbar effekt mål
Hwang et al	2017	A multi-center, open-label, randomized phase iii trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-Status
Icli et al	1998	A randomized phase iii trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma	Ukendt HER2-status
Imada et al	1999	A combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin against advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Iqbal et al	2020	Randomized, phase ii study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ercc1: Swog s1201	Intervention
Ishigami et al	2018	Phase iii trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus s-1 versus cisplatin plus s-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: Phoenix-gc trial	Ukendt HER2-status
Iveson et al	2014	Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: An open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study	Ukendt HER2-status
Iwai et al	2018	Evaluation of the safety of ramucirumab in japanese patients with advanced gastric cancer	Population
Jafa et al	2022	Comparison of efficacy of aspirin plus eox vs. Eox alone in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer: A randomized clinical trial	Population
Janjigian et al		Nivolumab plus ipilimumab vs chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/esophageal adenocarcinoma: Checkmate 649 biomarker analyses	Studiedesign
Janjigian et al	2021	The keynote-811 trial of dual pd-1 and her2 blockade in her2-positive gastric cancer	Population
Japanese Esophageal Oncology	1771	A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Japanese esophageal oncology group	Intervention



Forfatter	År	Titel	Årsag
Jeung et al	2011	A randomized phase 2 study of docetaxel and s-1 versus docetaxel and cisplatin in advanced gastric cancer with an evaluation of sparc expression for personalized therapy	Ukendt HER2-status
Jiang et al	2006	Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells	Population
Jim et al	1978	Fluorouracil, adriamycin and fluorouracil + adrimycin in advanced gastric carcinoma. Results from a randomized study	Sprog
Jin et al	1994	High-dose mitomycin c-containing regimens in the treatment of advanced gastric cancer	Population
Johnson et al	2022	Arry-382 in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: Results from a phase 1b/2 study	Intervention
Jordan et al	2004	Phase ii trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers	Population
Jordan et al	2016	Intraperitoneal bevacizumab for control of malignant ascites due to advanced-stage gastrointestinal cancers: A multicentre double-blind, placebo-controlled phase ii study - aio sup-0108	Intet ekstraherbar effekt mål
Jung et al	2015	Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer	Studiedesign
Kane and Cashdollar	1977	Phase ii trial of methyl ccnu (meccnu) plus five day fluorouracil (fu) infusion in advanced gastrointestinal adenocarcinoma (ca)	Studiedesign
Kang et al	2017	Interim safety and clinical activity of nivolumab (nivo) in combination with s-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients (pts) with previously untreated unresectable advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (g/gej) cancer: Part 1 study of attraction-04 (ono-4538-37)	Studiedesign
Kang et al	2022	Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with her2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (attraction-4): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Intervention
Kang et al	2009	Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomised phase iii noninferiority trial	Ukendt HER2-status
Kang et al	2014	A phase iia dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with her2-positive advanced gastric cancer	Intervention
Kawakami et al	2020	Comparison of s-1-cisplatin every 5 weeks with capecitabine-cisplatin every 3 weeks for her2-negative gastric cancer (recurrent after s-1 adjuvant therapy or chemotherapy-naïve advanced): Pooled analysis of herbis-2 (ogsg 1103) and herbis-4a (ogsg 1105) trials	Intet ekstraherbar effekt mål
Kawakami et al	2020	Comparison of s-1-cisplatin every 5 weeks with capecitabine-cisplatin every 3 weeks for her2-negative gastric cancer (recurrent after s-1 adjuvant therapy or chemotherapy-naïve advanced): Pooled analysis of herbis-2 (ogsg 1103) and herbis-4a (ogsg 1105) trials	Intet ekstraherbar effekt mål
Kelsen et al	1992	Famtx versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: A random assignment trial in gastric cancer	Ukendt HER2-status
Khatri et al	2019	Prospective randomized comparison between 5-fluorouracil, leucovorin and etoposide plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer	Studiedesign
Kikuchi et al	1990	Randomized controlled study on chemotherapy with 5-fu, adm plus cddp for advanced gastric carcinoma	Sprog



Forfatter	År	Titel	Årsag
Kim and et al.	2001	A prospective randomized phase iii trial of 5-fluorouracil and cisplatin (fp) versus epirubicin, cisplatin, and 5-fu (ecf) in the treatment of patients with previously untreated advanced gastric cancer (agc)	Studiedesign
Kim et al	2019	Randomised phase ii trial comparing four front-line doublets in asian patients with metastatic gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Kim et al		A randomized phase ii trial of s-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kim et al	2011	Docetaxel/cisplatin followed by folfiri versus the reverse sequence in metastatic gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kim et al	2018	A randomized phase ii study of s-1 versus capecitabine as first-line chemotherapy in elderly metastatic gastric cancer patients with or without poor performance status: Clinical and pharmacogenetic results	Ukendt HER2-status
Kim et al	1993	A phase iii randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin c versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kim et al	1987	Advanced gastric carcinoma chemotherapy with cisplatin, mitomycin c, bcnu, and 5-fluorouracil in combination	Studiedesign
Kim et al	2014	Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: A double-blind randomised phase 3 study	Ukendt HER2-status
Kim et al	2014	A randomized phase ii study of weekly docetaxel/cisplatin versus weekly docetaxel/oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kingston et al	1978	The west midlands gastric carcinoma chemotherapy trial: Planning and results	Ukendt HER2-status
Kiyohashi et al	1993	Antitumor effect and survival benefit of chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Klaassen et al	1985	Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil - an eastern cooperative oncology group study	Intervention
Klein et al	1992	Prospective randomized trial using 5-fluorouracil, adriamycin and methotrexate (famtx) versus fam for treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kn et al	2018	Randomised phase ii trial to investigate catumaxomab (anti-epcam&times;anti-cd3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer	Population
Koizumi	2009	Clinical development of s-1 plus cisplatin therapy as first-line treatment for advanced gastric cancer	Studiedesign
Koizumi et al	2004	Randomized phase ii study comparing mitomycin, cisplatin plus doxifluridine with cisplatin plus doxifluridine in advanced unresectable gastric cancer	Ukendt HER2-status
Koizumi et al	2014	Addition of docetaxel to s-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: A randomized study (start)	Ukendt HER2-status
Koizumi et al	2004	Sequence-dependence of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced and recurrent gastric cancer	Ukendt HER2-status
Koizumi et al	2008	S-1 plus cisplatin versus s-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (spirits trial): A phase iii trial	Ukendt HER2-status
Koizumi et al	2013	Randomised phase ii study of s-1/cisplatin plus tsu-68 vs s-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Kojima et al	2022	First-line pembrolizumab&thinsp;+&thinsp;chemotherapy in japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from keynote-590	Intet ekstraherbart effektmål
Kojima et al	2022	First-line pembrolizumab + chemotherapy in japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from keynote-590	Intet ekstraherbart effektmål
Kolari et al	1986	Controlled phase iii clinical study of 4-epi-doxorubicin + 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil alone in metastatic gastric and rectosigmoid cancer	Ukendt HER2-status
Kolaric et al	1999	High doses of 5-fluorouracil and epirubicin with or without cisplatin in advanced gastric cancer: A randomized study	Ukendt HER2-status
Kolaric et al	1992	High doses of epirubicin and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer - phase ii study	Studiedesign
Komatsu et al	2011	Randomized phase ii trial of first-line treatment with tailored irinotecan and s-1 therapy versus s-1 monotherapy for advanced or recurrent gastric carcinoma (jfm31-0301)	Ukendt HER2-status
Kondo et al	2000	A phase iii randomized study comparing doxifluridine and 5-fluorouracil as supportive chemotherapy in advanced and recurrent gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Konings et al	2010	The addition of pravastatin to chemotherapy in advanced gastric carcinoma: A randomised phase ii trial	Intervention
Konings et al	2010	The addition of pravastatin to chemotherapy in advanced gastric carcinoma: A randomised phase ii trial	Dublet
Kono et al	2002	Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: A randomized trial	Population
Kovach et al	1974	A controlled study of combined 1,3 bis (2 chloroethyl) 1 nitrosourea and 5 fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Kovach et al	1974	Proceedings: A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer	Population
Kripp et al	2014	Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: A randomized study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (aio)	Ukendt HER2-status
Kurihara et al	1991	A cooperative randomized study on tegafur plus mitomycin c versus combined tegafur and uracil plus mitomycin c in the treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Kyoto Research Group for Chemotherapy of Gastric	1983	A randomized, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (fp) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4-epirubicin (fpepir)	Population
Lacave et al	1987	An eortc gastrointestinal group phase iii evaluation of combinations in methyl-ccnu, 5-fluorouracil, and adriamycin in advanced gastric cancer	Intervention
Lacave et al	1987	An eortc gastrointestinal group phase iii evaluation of combinations of methyl-ccnu, 5-fluorouracil, and adriamycin in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Lavin et al	1979	Phase ii-iii chemotherapy studies in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Lee et al	2022	A single arm phase ib/ii trial of first-line pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy for advanced her2-positive gastric cancer	Intervention
Lee et al	2023	A randomized phase iii study of patients with advanced gastric adenocarcinoma without progression after six cycles of xelox (capecitabine plus oxaliplatin) followed by capecitabine maintenance or clinical observation	Population
Lee et al	2008	A randomised multicentre phase ii trial of capecitabine vs s-1 as first-line treatment in elderly	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
		patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer	
Lee et al	2009	Randomized, multicenter, phase iii trial of heptaplatin 1-hour infusion and 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Lee et al	2021	Multicenter phase iii trial of s-1 and cisplatin versus s-1 and oxaliplatin combination chemotherapy for first-line treatment of advanced gastric cancer (sopp trial)	Ukendt HER2-status
Lee et al	2013	Phase i study of sunitinib plus capecitabine/cisplatin or capecitabine/oxaliplatin in advanced gastric cancer	Studiedesign
Levi et al	1986	Analysis of a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and bcnu in advanced gastric cancer: Implications for future studies	Ukendt HER2-status
Levi et al	1990	A phase ii study of mitoxantrone in advanced gastric cancer	Intet ekstraherbar effekt mål
Li et al	2015	Research on tcm diagnostic and therapeutic principle of syndrome differentiation and disease differentiation in treating advanced gastric cancer	Sprog
Li et al	2017	Prospective randomized phase ii study of folfiri versus folfox7 in advanced gastric adenocarcinoma: A chinese western cooperative gastrointestinal oncology group study	Ukendt HER2-status
Li et al	2011	Paclitaxel based vs oxaliplatin based regimens for advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Li et al	2015	S-1 plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma patients: A pilot study	Ukendt HER2-status
Liang et al	2022	Safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of jmt103 in patients with bone metastases from solid tumors	Intervention
Lissoni	2007	Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms	Intervention
Lissoni et al	2009	A randomized study of chemotherapy versus biochemistry with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer	Intervention
Lissoni et al	2009	A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer	Intervention
Liu et al	2004	The effect of chemotherapy combined with recombination mutant human tumor necrosis factor on advanced cancer	Intervention
Livstone	1977	A controlled randomized evaluation of combined modality therapy (5,000 r+5-fu + meccnu versus combination chemotherapy (5-fu + meccnu) in the treatment of locally unresectable gastric carcinoma	Studiedesign
Loehrer et al	1994	5-fluorouracil vs. Epirubicin vs. 5-fluorouracil plus epirubicin in advanced gastric carcinoma	Ukendt HER2-status
Lokich and Skarin	1972	Combination therapy with 5-fluorouracil (5-fu; nsc-19893) and 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (bcnu; nsc-409962) for disseminated gastrointestinal carcinoma	Sample size <10
Lordick et al	2021	Patient-reported outcomes from the phase ii fast trial of zolbetuximab plus eox compared to eox alone as first-line treatment of patients with metastatic cln18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma	Intervention
Lordick et al	2021	Patient-reported outcomes from the phase ii fast trial of zolbetuximab plus eox compared to eox alone as first-line treatment of patients with metastatic cln18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma	Intet ekstraherbar effekt mål
Lordick et al	2013	Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
		gastric cancer (expand): A randomised, open-label phase 3 trial	
Lu et al	2016	Effects of paclitaxel liposome and capecitabine in the treatment of advanced gastric cancer by clinical observation	Studiedesign
Lu et al	2016	Clinical efficacy of type-b ultrasound-guided intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with systemic chemotherapy in advanced gastric cancer patients with malignant ascites	Studiedesign
Lu et al	2019	S-1 combined with docetaxel (sd) versus s-1 combined with cisplatin (sp) in the treatment of advanced gastric cancer: Randomized, controlled, multicenter and clinical study	Population
Lu et al	2014	S-1 plus oxaliplatin vs. S-1 as first-line treatment in patients with previously untreated advanced gastric cancer: A randomized phase ii study	Ukendt HER2-status
Lu et al	2018	A multicenter, randomized trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/capecitabine in advanced gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Lutz et al	2007	Weekly infusional high-dose fluorouracil (hd-fu), hd-fu plus folinic acid (hd-fu/fa), or hd-fu/fa plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: Randomized phase ii trial 40953 of the european organisation for research and treatment of cancer gastrointestinal group and the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie	Ukendt HER2-status
Malka et al	2019	Folfox alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (prodige 17-accord 20-mega): A randomised, open-label, three-arm phase ii trial	Intervention
Massuti et al	1994	A phase iii multicenter randomized study in advanced gastric cancer (gc): Fluorouracil + leucovorin + epirubicin + cisplatin (flep) versus fluorouracil + adriamycin + methotrexate + leucovorin (famtx): Toxicity report	Studiedesign
Mochiki et al	2012	Phase ii multi-institutional prospective randomised trial comparing s-1paclitaxel with s-1cisplatin in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Mochizuki et al	2000	A phase ii study of combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer with low-dose cis-diamminedichloroplatinum (cddp) and 5-fluorouracil (5-fu)	Intet ekstraherbart effektmål
Moehler et al	2006	Irinotecan/capecitabine versus cisplatin/capecitabine in advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: Interimsanalysis of a randomized german aio phase ii study	Studiedesign
Moehler et al	2003	Safety and efficacy of irinotecan/folinic acid/5-fluorouracil (ilf) versus elf in previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction	Studiedesign
Moehler et al	2005	Randomised phase ii evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ilf) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (elf) in untreated metastatic gastric cancer	Ukendt HER2-status
Moehler et al	2010	A randomized multicenter phase ii study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction	Ukendt HER2-status
Moertel and Lavin	1979	Phase ii-iii chemotherapy studies in advanced gastric cancer. Eastern cooperative oncology group	Ukendt HER2-status
Moertel et al	1979	Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma: A controlled evaluation of combinations of 5-fluorouracil with nitrosoureas and "lactones"	Ukendt HER2-status
Moertel et al	1976	Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Mori et al	2022	Phase ii prospective study of trastuzumab in combination with s-1 and oxaliplatin (sox100) therapy for her2-positive advanced gastric cancer	Intervention
Morita et al	2022	A phase i study of lcl161, a novel oral pan-inhibitor of apoptosis protein (iap) antagonist, in japanese patients with advanced solid tumors	Population
Moriwaki et al	2014	A randomized phase ii study comparing s-1 plus weekly split-dose cisplatin with s-1 plus standard-dose cisplatin as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Mu et al	2016	Efficacy and safety of cord blood-derived dendritic cells plus cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer: A randomized phase ii study	Population
Murad et al	1993	Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Nagata et al	2005	Phase i study of paclitaxel and cisplatin for patients with advanced or recurrent gastric cancer	Studiedesign
Nakano et al	1999	A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: Effect on prolongation of survival and improvement of quality of life. Kanagawa lentinan research group	Intervention
Nakazawa et al	1988	Clinical efficacy of endoscopic injections of ok-432 in the treatment of gastric cancer	Intervention
Narahara et al	2011	Randomized phase iii study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus s-1 with s-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study gc0301/top-002)	Ukendt HER2-status
Nguyen et al	2022	Treatment outcome and safety of the tcx regimen for advanced gastric cancer: A prospective cohort study	Intervention
Ni et al	2021	A randomized phase ii trial comparing capecitabine with oxaliplatin or docetaxel as first-line treatment in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas	Ukendt HER2-status
Nio	1992	A randomized, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (fp) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4'-epirubicin (fpepir)	Population
Nishikawa et al	2009	Administration of s-1 after gastrojejunostomy for unresectable gastric cancer with pyloric stenosis	Sprog
Nishikawa et al	2012	A randomized phase-ii trial comparing sequential and concurrent paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer	Ukendt HER2-status
Noe Kyeong et al	1993	A phase iii randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin c versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Novik et al	1999	Phase ii protocol for the evaluation of new treatments in patients with advanced gastric carcinoma: Results of ecog 5282	Intet ekstraherbart effektmål
Ocvirk et al	2012	Randomized prospective phase ii study to compare the combination chemotherapy regimen epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced or metastatic gastric cancer	Population
O'Fallon et al	1982	A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma	Intet ekstraherbart effektmål
Ogata et al	2023	Exploratory analysis of patients with gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma with or without liver metastasis from the phase 3 rainbow study	Studiedesign
Ohashi et al	2011	Phase ii study of weekly paclitaxel following fixed three cycles of s-1-based chemotherapy for advanced gastric cancer	Studiedesign





Forfatter	År	Titel	Årsag
Ohtsu et al	2011	Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii study	Ukendt HER2-status
Ohtsu et al	2003	Randomized phase iii trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The japan clinical oncology group study (jcog9205)	Ukendt HER2-status
Okines et al	2010	Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: Dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase ii/iii real-3 trial	Intervention
Okines et al	2013	Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the real3 and transmagic trials	Intervention
Ostwal et al	2023	A pro-oxidant combination of resveratrol and copper reduces chemotherapy-related non-haematological toxicities in advanced gastric cancer: Results of a prospective open label phase ii single-arm study (rescu iii study)	Intet ekstraherbar effekt mål
ouml;gner et al	2022	Pazopanib with 5-fu and oxaliplatin as first line therapy in advanced gastric cancer: A randomized phase-ii study-the paflo trial. A study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie aio-sto-0510	Dublet
Panettiere et al	1984	Drug combinations in the treatment of gastric adenocarcinoma: A randomized southwest oncology group study	Intet ekstraherbar effekt mål
Park et al	2006	Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: A randomized phase ii trial in combination with infusional 5-fluorouracil	Ukendt HER2-status
Park et al	2008	Randomized phase ii study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ilf) versus cisplatin plus ilf (pilf) combination chemotherapy for advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Park et al	2017	A randomised phase ii study of continuous versus stop-and-go s-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer	Studiedesign
Paschold et al	2023	First-line treatment of unresectable or metastatic her2 positive esophagogastric adenocarcinoma: Liquid biomarker analysis of the phase 2 integra trial	Intet ekstraherbar effekt mål
Petersen et al	2021	A randomized phase 2 trial of first-line docetaxel, carboplatin, capecitabine (ctx) and epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (eox) in advanced esophagogastric adenocarcinoma	Intervention
Popiela et al	1982	A follow-up study on chemoimmunotherapy (5-fluorouracil and bcg) in advanced gastric cancer	Intervention
Popiela et al	1982	A follow-up study on chemoimmunotherapy (5-fluorouracil and bcg) in advances gastric cancer	Intervention
Popov et al	2008	Biweekly oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus cisplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer	Intervention
Popov et al	2008	Bimonthly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil vs eap regimen in patients with advanced gastric cancer. A randomized phase ii study	Ukendt HER2-status
Pozzo et al	1993	Eep-l vs af + 5fu in advanced gastric cancer: A randomized trial	Studiedesign
Pozzo et al	2004	Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: Results of a randomized phase ii study	Ukendt HER2-status
Pyrh et al	1992	A randomized, phase iii trial comparing fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (femtx) with best supportive care in non-resectable gastric cancer	Studiedesign
Pyrh et al	1995	Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (femtx) plus	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
		supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer	
Queisser et al	1984	Prospective randomized study in advanced gastric carcinoma: A comparison of combined 5-fluorouracil and carmustin, with and without adriamycin	Sprog
Rake et al	1979	Chemotherapy in advanced gastric cancer: A controlled, prospective, randomised multi-centre study	Ukendt HER2-status
Rao et al	2010	Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ecx) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: A randomised, multicentre open-label phase ii study	Ukendt HER2-status
Richards et al	2013	Results of docetaxel plus oxaliplatin (docox) &plusmn; cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Results of a randomised phase 2 study	Intervention
Richards et al	2013	Results of docetaxel plus oxaliplatin (docox) + cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Results of a randomised phase 2 study	Ukendt HER2-status
Rosati et al	2022	A randomized phase iii study of fractionated docetaxel, oxaliplatin, capecitabine (low-tox) vs epirubicin, oxaliplatin and capecitabine (eox) in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric cancer: The lega trial	Intervention
Ross et al	1999	Results of a randomised trial comparing ecf with mcf in advanced oesophago-gastric cancer	Studiedesign
Ross et al	2002	Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (pvi 5-fu) with epirubicin, cisplatin, and pvi 5-fu in advanced esophagogastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Roth et al	1994	High doses of epirubicin and 5-fluorouracil with or without cisplatin in advanced gastric cancer - a preliminary report of a randomized study	Ukendt HER2-status
Roth et al	1999	High doses of 5-fluorouracil and epirubicin with or without cisplatin in advanced gastric cancer: A randomized study	Ukendt HER2-status
Roth et al	2007	Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: A randomized phase ii trial of the swiss group for clinical cancer research	Ukendt HER2-status
Rougier et al	1987	Phase ii trial of combined 5-fluorouracil plus doxorubicin plus cisplatin (fap regimen) in advanced gastric carcinoma	Studiedesign
Roy et al	2012	Docetaxel combined with irinotecan or 5-fluorouracil in patients with advanced oesophago-gastric cancer: A randomised phase ii study	Ukendt HER2-status
Ryu et al	2022	Randomized phase ii study of capecitabine plus cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer (stargate)	Intervention
Ryu et al	2015	Comparison of two different s-1 plus cisplatin dosing schedules as first-line chemotherapy for metastatic and/or recurrent gastric cancer: A multicenter, randomized phase iii trial (sos)	Ukendt HER2-status
Sadighi et al	2006	Quality of life in patients with advanced gastric cancer: A randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-fu (tcf) with epirubicin, cisplatin, 5-fu (ecf)	Population
Sahin et al	2021	Fast: A randomised phase ii study of zolbetuximab (imab362) plus eox versus eox alone for first-line treatment of advanced cldn18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma	Intet ekstraherbart effektmål
Sasaki	1992	High-dose leucovorin and 5-fu	Sprog



Forfatter	År	Titel	Årsag
Satake et al		Pembrolizumab (pembro) versus standard of care chemotherapy (chemo) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Asian subgroup analysis of keynote-062	Studiedesign
Satoh et al	2014	Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial	Population
Sawaki et al	2018	Regional differences in advanced gastric cancer: Exploratory analyses of the avagast placebo arm	Intervention
Sawaki et al	2012	Efficacy of trastuzumab in japanese patients with her2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: A subgroup analysis of the trastuzumab for gastric cancer (toga) study	Population
Schenk et al	1992	Phase i/ii study of epirubicin, fluorouracil and leucovorin in advanced adenocarcinoma of the stomach: Final results	Studiedesign
Schnitzler et al	1984	Randomized trial of 5-fluorouracil plus carmustin (fb) versus 5-fluorouracil, carmustin, and adriamycin (fab) in advanced gastric cancer patients	Studiedesign
Schnitzler et al	1986	Phase iii study of 5-fu and carmustine versus 5-fu, carmustine, and doxorubicin in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Se et al	2006	Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: A randomized phase ii trial in combination with infusional 5-fluorouracil	Dublet
Shah et al	2023	Zolbetuximab plus capox in cldn18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The randomized, phase 3 glow trial	Intervention
Shah et al	2017	Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in her2-negative, met-positive gastroesophageal adenocarcinoma: The metgastric randomized clinical trial	Intervention
Shah et al	2021	Phase iii study to evaluate efficacy and safety of andecaliximab with mfolfox6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gej adenocarcinoma (gamma-1)	Intervention
Shah et al	2016	A randomized phase ii study of folfox with or without the met inhibitor onartuzumab in advanced adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction	Intervention
Shah et al	2015	Randomized multicenter phase ii study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (dcf) versus dcf plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: A study of the us gastric cancer consortium	Intervention
Shah et al	2017	Heloise: Phase iiib randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	Intervention
Shen et al	2015	Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: Randomized, double-blind, phase iii study (avatar study)	Intet ekstraherbar effekt mål
Shirao et al	2013	Randomized phase iii study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (jcog0106)	Ukendt HER2-status
Shitara et al	2023	Zolbetuximab plus mfolfox6 in patients with cldn18.2-positive, her2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (spotlight): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial	Intervention
Shitara et al	2023	Zolbetuximab + mfolfox6 as first-line (1l) treatment for patients (pts) with claudin-18.2+ (cldn18.2+) / her22 locally advanced (la) unresectable or	Studiedesign



Forfatter	År	Titel	Årsag
		metastatic gastric or gastroesophageal junction (mg/gej) adenocarcinoma: Primary results from phase 3 spotlight study	
Shitara et al		Effect of post-discontinuation therapy (pdt) on survival in metastatic gastricgastroesophageal junction (g-gej) adenocarcinoma patients from the rainfall trial: An exploratory analysis	Studiedesign
Shitara et al	2019	Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced g/gej cancer (gc) including outcomes according to microsatellite instability-high (msi-h) status in keynote-062	Studiedesign
Shitara et al	2020	Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for japanese patients with her2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: A subgroup analysis of the jacob trial	Intervention
Smith et al	1983	A trial of high-dose 5-fluorouracil with razoxane or adriamycin in the treatment of advanced adenocarcinoma of the gastrointestinal tract	Studiedesign
Starling and Cunningham	2008	Real-2 study: Capecitabine and oxaliplatin for the treatment of advanced esophagogastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Stein et al	2022	Efficacy of ipilimumab vs folfox in combination with nivolumab and trastuzumab in patients with previously untreated erbb2-positive esophagogastric adenocarcinoma: The aio integra randomized clinical trial	Intervention
Stocker et al	2023	S-1 maintenance therapy in caucasian patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma-final results of the randomized aio mateo phase ii trial	Population
Stohlmacher et al	2005	Multicenter, randomized phase ii trial comparing fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (flo) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (flp) as a first line therapy in patients with advanced gastric cancer - results of an interim analysis	Studiedesign
Su et al	2013	Cyclooxygenase-2 inhibitor combined with capecitabine and oxaliplatin (xelox) as a first-line therapy for advanced gastric cancer: An analysis of 24 cases	Sprog
Subbiah et al	2022	Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with ret fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 arrow trial	Population
Sugimoto et al	2014	Randomized phase ii trial of s-1 plus irinotecan versus s-1 plus paclitaxel as first-line treatment for advanced gastric cancer (ogsg0402)	Ukendt HER2-status
Sumpter et al	2005	Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase iii study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ecf	Intet ekstraherbart effektmål
Sun et al	2021	Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (keynote-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study	Intet ekstraherbart effektmål
Sun et al	2020	Clinical application of the auc-guided dosage adjustment of docetaxel-based chemotherapy for patients with solid tumours: A single centre, prospective and randomised control study	Intet ekstraherbart effektmål
Taberero et al	2019	Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (g/gej) adenocarcinoma: The phase iii keynote-062 study	Studiedesign
Taberero et al	2018	Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for her2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (jacob): Final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study	Intervention



Forfatter	År	Titel	Årsag
Taguchi	1987	Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: End point results of a four-year follow-up survey	Intervention
Tanaka et al	2017	Randomized phase ii study of daily and alternate-day administration of s-1 for advanced gastric cancer (ifmc43-1003)	Ukendt HER2-status
Tebbutt et al	2002	A multicentre, randomised phase iii trial comparing protracted venous infusion (pvi) 5-fluorouracil (5-fu) with pvi 5-fu plus mitomycin c in patients with inoperable oesophago-gastric cancer	Intervention
Tebbutt et al	2002	Randomised, multicentre phase iii study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric cancer; interim analysis	Studiedesign
Tebbutt et al	2010	Randomised, non-comparative phase ii study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: The agitg attax trial	Intet ekstraherbart effektmål
Tebbutt et al	2002	A muticentre, randomised phase iii trial comparing protracted venous infusion (pvi) 5-fluorouracil (5-fu) with pvi 5-fu plus mitomycin c in patients with inoperable oesophago-gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Tebbutt et al	2016	Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: Attax3 phase ii trial	Intet ekstraherbart effektmål
Thomaidis et al	2014	Vegfr-3 and cxcr4 as predictive markers for treatment with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin in patients with advanced esophagogastric cancer: A comparative study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (aio)	Studiedesign
Thuss Patience et al	2001	Docetaxel and 5-fu continuous infusion (df) versus epirubicin, cisplatin and 5-fu (ecf) for advanced gastric adenocarcinoma; a randomized phase ii study	Studiedesign
Thuss-Patience et al	2005	Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: A randomized phase ii study	Ukendt HER2-status
Tobias et al	2023	Pd-8 herizon: A phase 2 study of her-vaxx (imu-131), a her2-targeting peptide vaccine plus soc chemotherapy in patients with her2+ advanced stomach cancer &ndash; correlation of the antibody responses and clinical outcome	Studiedesign
Tsavaris et al	1996	5-fluorouracil, epirubicin, and mitomycin c versus 5-fluorouracil, epirubicin, mitomycin c, and leucovorin in advanced gastric carcinoma. A randomized trial	Ukendt HER2-status
Tsushima et al	1991	A randomized controlled study of 5-fluorouracil/doxorubicin/mitomycin c/ok-432 (fam-ok) therapy and 4-fluorouracil/epirubicin/mitomycin c/ok-432 (fem-ok) therapy in advanced gastric cancer	Intet ekstraherbart effektmål
Tu et al	2022	Study of sox combined with intraperitoneal high-dose paclitaxel in gastric cancer with synchronous peritoneal metastasis: A phase ii single-arm clinical trial	Intervention
Uskent et al	1990	A comparative study of continous infusion 5-fu plus cis platinum versus 5-fu + leucovorin in advanced gastric cancer	Sprog
Van Cutsem	2004	Docetaxel in gastric cancer	Ukendt HER2-status
Van Cutsem et al	2012	Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A biomarker evaluation from the avagast randomized phase iii trial	Intervention
Van Cutsem et al	2006	Phase iii study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the v325 study group	Ukendt HER2-status



Forfatter	År	Titel	Årsag
Van Cutsem et al	2019	Health-related quality of life (hrqol) impact of pembrolizumab (p) versus chemotherapy (c) as first-line (1l) treatment in pd-l1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (g/gej) adenocarcinoma	Studiedesign
Van Cutsem et al	2015	Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: A randomized phase ii study	Ukendt HER2-status
Van Cutsem et al	2006	Phase iii study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the v25 study group	Ukendt HER2-status
Vanhoefer et al	2000	Final results of a randomized phase iii trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the european organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract cancer cooperative group	Ukendt HER2-status
Vestlev and Pedersen	1990	Doxorubicin and 5-fluorouracil versus doxorubicin and oral fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer - a phase ii and iii trial	Ukendt HER2-status
Villar et al	1987	Chemotherapy of advanced gastric carcinoma (stage iv): A randomized study of fam versus 5-fu plus bcnu	Ukendt HER-status
Vogl et al	1984	Phase ii trial of cisplatin in advanced gastric cancer	Studiedesign
Waddell et al	2013	Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (real3): A randomised, open-label phase 3 trial	Ukendt HER2-status
Wadler et al	2002	Randomized phase ii trial of either fluorouracil, parenteral hydroxyurea, interferon- $\alpha$ -2a, and filgrastim or doxorubicin/docetaxel in patients with advanced gastric cancer with quality-of-life assessment: Eastern cooperative oncology group study e6296	Intervention
Wadler et al	2002	Randomized phase ii trial of either fluorouracil, parenteral hydroxyurea, interferon-alpha-2a, and filgrastim or doxorubicin/docetaxel in patients with advanced gastric cancer with quality-of-life assessment: Eastern cooperative oncology group study e6296	Intervention
Wainberg et al	2022	Bemarituzumab in patients with fgfr2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (fight): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study	Intervention
Wang et al	2016	Randomized multicenter phase iii study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer	Ukendt HER2-status
Wang et al	2013	Randomized phase ii study comparing paclitaxel with s-1 vs. S-1 as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer	Intervention
Waters et al	1999	Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial	Ukendt HER2-status
Webb et al	1997	Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer	Population
Westermann et al	2000	Sequence-dependent toxicity profile in modified famtx (fluorouracil-adriamycin-methotrexate) chemotherapy with lenograstim support for advanced gastric cancer: A feasibility study	Studiedesign
Wilke et al	1996	Weekly infusional 5-fluorouracil plus/minus other drugs for the treatment of advanced gastric cancer	Studiedesign



Forfatter	År	Titel	Årsag
Wils et al	1994	Phase iii trial of fluorouracil, methotrexate and epirubicin (femtx) versus femtx plus cisplatin (femtx-p) in advanced gastric cancer	Studiedesign
Wils et al	1991	Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the european organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract cooperative group	Ukendt HER2-status
Wu et al	2022	Clinical efficacy of modified yiwei shengyang decoction combined with folfox4 chemotherapy regimen in the treatment of advanced gastric cancer and its effect on tumor marker levels	Population
Wu et al	2015	S-1 combined with cisplatin versus cisplatin alone for the treatment of advanced gastric cancer: A pilot randomized-controlled trial	Ukendt HER2-status
Wyrwicz et al	2023	O-3 additional data from the keynote-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for advanced her2-negative gastric or gastroesophageal junction (g/gej) cancer	Studiedesign
Xiao et al	1997	Multicenter randomized study on me-ccnu, 5-fu and adm vs acnu, 5-fu and adm for treatment of advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Xie et al	2018	Taxol for advanced gastric cancer and the expression of tumor markers	Population
Xu	2014	Clinical study of nimotuzumab combined with chemotherapy in the treatment of late stage gastric cancer	Population
Xu et al		First-line treatment with sintilimab (sin) vs placebo in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable gastric or gastroesophageal junction (g/gej) cancer: Final overall survival (os) results from the randomized, phase iii orient-16 trial	Studiedesign
Xu et al	1331	Lba53 sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (g/gej) adenocarcinoma (orient-16): First results of a randomized, double-blind, phase iii study	Studiedesign
Xu et al	2013	Results of a randomized and controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of combination therapy with endostar and s-1 combined with oxaliplatin in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Xu et al	2016	Chemotherapy with or without autologous cytokine-induced killer cell transfusion as the first-line treatment for stage iv gastrointestinal cancer: A phase ii clinical trial	Intervention
Yalcin et al	2004	The effects of chronomodulated therapy with 5-fluorouracil (5-fu) and folic acid (fa) on the toxicity and quality of life in patients with advanced gastric cancer	Intervention
Yamada et al	2015	Phase iii study comparing oxaliplatin plus s-1 with cisplatin plus s-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Yamada et al	2019	Sex differences in safety of s-1 plus oxaliplatin and s-1 plus cisplatin for patients with metastatic gastric cancer	Ukendt HER2-status
Yamada et al	2015	Phase iii study comparing oxaliplatin plus s-1 with cisplatin plus s-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Yamaguchi et al	2022	Phase iib study of pembrolizumab combined with s-1 + oxaliplatin or s-1 + cisplatin as first-line chemotherapy for gastric cancer	Intervention
Yamaguchi et al	2013	Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: Subset analyses of the avagast study and the toga study	Ukendt HER2-status
Yang et al	2018	Endostar continuous intravenous infusion combined with s-1 and oxaliplatin chemotherapy could be	Population



Forfatter	År	Titel	Årsag
		effective in treating liver metastasis from gastric cancer	
Yoon et al	2016	Ramucirumab combined with folfox as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase ii trial	Ukendt HER2-status
Yoshikawa et al	2019	Effect of first-line s-1 plus oxaliplatin with or without ramucirumab followed by paclitaxel plus ramucirumab on advanced gastric cancer in east asia: The phase 2 rainstorm randomized clinical trial	Ukendt HER2-status
Yoshino et al	2016	Randomised phase iii study of s-1 alone versus s-1 plus lentinan for unresectable or recurrent gastric cancer (jfm36-0701)	Intervention
Yuan et al	2021	Safety analysis of apatinib combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric carcinoma: A randomised controlled trial	Population
Yun et al	2010	A randomised phase ii study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ecx) or cisplatin and capecitabine (cx) in advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Zaanan et al	2018	Phase iii randomized trial comparing 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in first-line advanced gastric cancer chemotherapy (gastfox study)	Studiedesign
Zhang et al	2022	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus intravenous chemotherapy of paclitaxel with or without sintilimab in gastric cancer: A comparative study	Population
Zhang et al	2014	Clinical evaluation of cetuximab combined with an s-1 and oxaliplatin regimen for chinese patients with advanced gastric cancer	Ukendt HER2-status
Zhang Zhi et al	1983	Phase ii evaluation of at-1727 in advanced human cancer	Studiedesign
Zhao et al	2022	Phase 2 randomized controlled trial of intravenous or intraperitoneal paclitaxel plus mfolfox6 vs. Mfolfox6 as first-line treatment of advanced gastric cancer	Intervention
Zhao et al	2022	Randomized phase ii study of tx followed by xelox versus the reverse sequence for chemo-naive patients with metastatic gastric cancer	Intervention
Zhao et al	2012	Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage iv advanced gastric cancer	Studiedesign
Zhao et al	2021	Gastroesophageal junction cancer with hepatic metastasis: Effective treatment using microsphere embolization combined with transarterial infusion chemotherapy	Studiedesign
Zhou et al	2017	Therapeutic effects and toxic side reactions of capecitabine combined with a modified prescription of fuzheng jiedusan (resistance strengthening and detoxification granules) on advanced gastric cancer	Studiedesign
Zhu et al	2022	Xelox doublet regimen versus eox triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: An open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase iii trial (exelox)	Ukendt HER2-status





Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgningsperiode	Sekundært effektmål og opfølgningsperiode
<b>KEYNOTE-859</b>	Sammenligne effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vs kemoterapi alene	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie	Patienter med HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med PD-L1 CPS $\geq 1$	Pembrolizumab + kemoterapi N = 618  Kemoterapi N = 617	Samlet overlevelse (OS)	Progressionsfri overlevelse (PFS)  Objektiv responsrate (ORR)  Varighed af respons (DOR)  Uønskede hændelser (AE)  Ophør med behandling pga uønskede hændelser
<b>CheckMate 649</b>	Sammenligne effekt og sikkerhed af nivolumab i kombination med kemoterapi vs kemoterapi alene	Internationalt, multicenter, randomiseret, ublindt, placebokontrolleret, fase 3-studie	Patienter med HER2-negativ adenokarcinom i spiserør, mavesæk eller mavemund og med PD-L1 CPS $\geq 1$	Nivolumab + kemoterapi N = 641  Kemoterapi N = 655	Progressionsfri overlevelse (PFS)  Samlet overlevelse (OS)	Objektiv responsrate (ORR)  Varighed af respons (DOR)  Uønskede hændelser (AE)  Ophør med behandling pga uønskede hændelser

### H.1.3 Kvalitetsvurdering

Den systematiske litteraturgennemgang er baseret på meget sensitive søgninger i den fagfællebedømte litteratur såvel som i søgninger i konferencematerialer. Herudover har vi søgt i registre over kliniske forsøg for at identificere afsluttede, men upublicerede forsøg, med tilgængelige resultater. Hele processen er baseret på prædefinerede



kriterier, som er dokumenteret i en protokol. Endelig er selektionen og data ekstraktionen styrket af, at den er foretaget af to uafhængige forskere.

På trods af disse styrker skal der tages højde for følgende: Litteraturgennemgangen er alene baseret på publicerede resultater, hvorfor *publication bias* kan spille en rolle. Inklusionen af konferenceabstracts har formentlig minimeret risikoen, men idet informationsniveauet i abstracts er begrænset, kan den ikke helt udelukkes. Endelig er abstracts ikke fagfællebedømt. Sprogbegrænsningen kan også have udelukket relevante publikationer.

#### **H.1.4 Ikke-offentliggjorte data**

Samtlige effektestimater er fra publicerede artikler, konferenceabstracts eller EMAs *European Public Assessment Reports*.



# Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

## I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

NA

**Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------	--------------------------------	-----------------------------

**Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-----------	-----------------	--------------	------------------

**Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

### I.1.1 Søgestrategier

NA

**Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]**

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

### I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

### I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



# Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

## J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

NA

### J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

NA

**Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

### J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

NA

**Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning**

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------



## Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet

### Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.

#### Vurderet af MR

### Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.

#### Vurderet af MR

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS  $\geq 1\%$ . Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

### Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

### Urotelialt karcinom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**



KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS)  $\geq 10$ . **Vurderet af MR**

#### **Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)**

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ .

#### **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS  $\geq 50\%$  og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**

#### **Renalcellekarcinom (RCC)**

KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner. **Vurderet af MR**

#### **Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR)**

##### ***Kolorektal cancer (CRC)***

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende settings:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer **Vurderet af MR**
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

##### ***Ikke-kolorektal cancer***

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.



### **Esophagus karcinom**

KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 10$  (se pkt. 5.1). **Vurderet af MR**

### **Triple-negativ brystkræft (TNBC)**

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 10$  og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. **Vurderet af MR**

### **Endometriecancer (EC)**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling. **Vurderet af MR**

### **Cervixcancer**

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ . **Vurderet af MR**

### **Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)**

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ . **Under vurdering af MR**

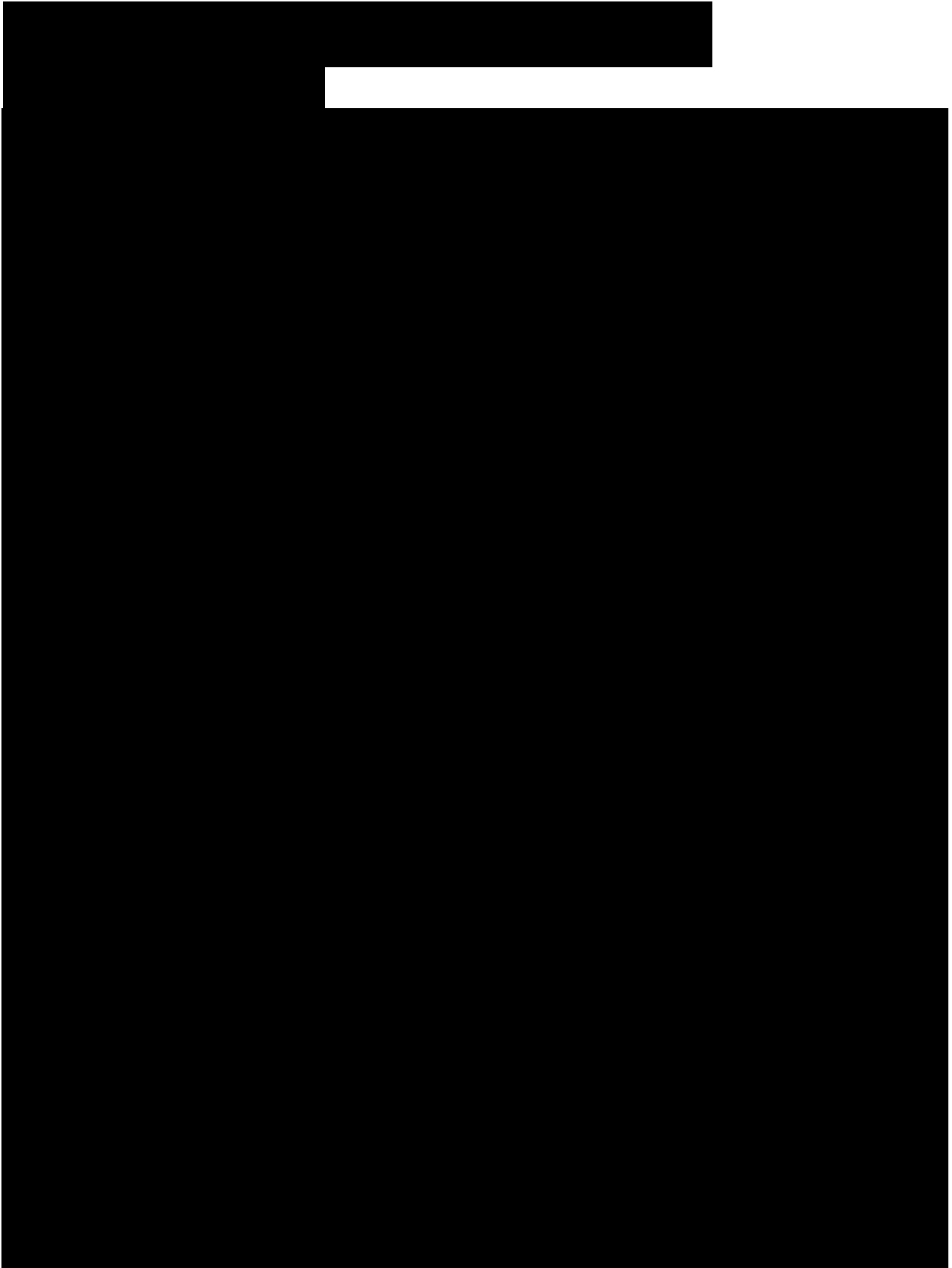


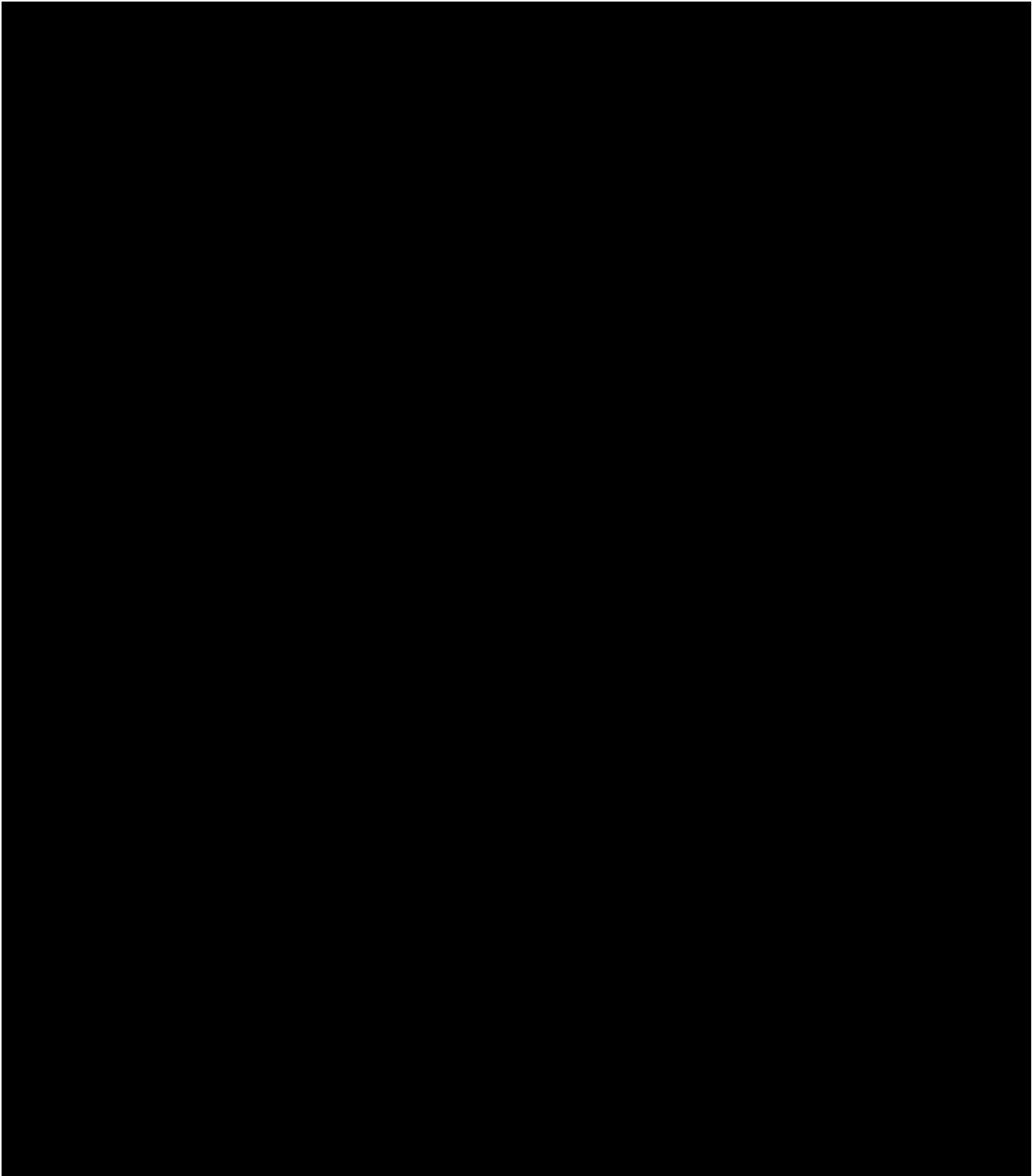
# Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier

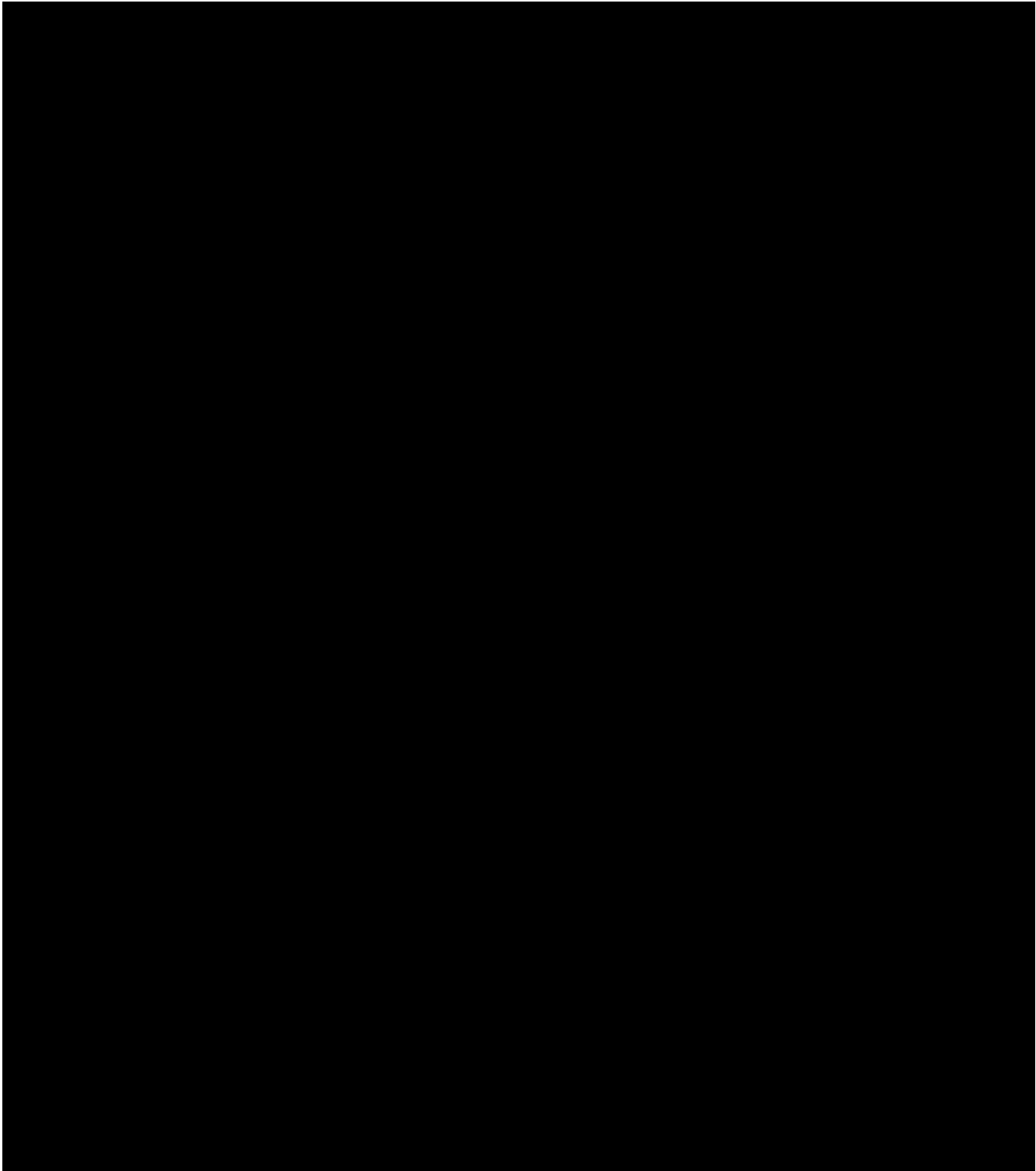
	KN859 Pembrolizumab + Chemotherapy		KN859 Placebo + Chemotherapy		Pembrolizumab + Chemo Pooled Dataset		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	785		787		3,123		7,631	
with no adverse event	776	(98.9)	771	(98.0)	3,097	(99.2)	7,375	(96.6)
with drug-related <sup>a</sup> adverse events	9	(1.1)	16	(2.0)	26	(0.8)	256	(3.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	751	(95.7)	736	(93.5)	3,020	(96.7)	5,462	(71.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	591	(75.3)	548	(69.6)	2,479	(79.4)	3,514	(46.0)
with serious adverse events	<b>466</b>	<b>(59.4)</b>	402	(51.1)	2,099	(67.2)	1,208	(15.8)
with serious drug-related adverse events	355	(45.2)	316	(40.2)	1,456	(46.6)	2,742	(35.9)
with dose modification <sup>b</sup> due to an adverse event	<b>184</b>	<b>(23.4)</b>	146	(18.6)	910	(29.1)	840	(11.0)
who died	<b>679</b>	<b>(86.5)</b>	660	(83.9)	2,477	(79.3)	2,719	(35.6)
who died due to a drug-related adverse event	<b>64</b>	<b>(8.2)</b>	<b>58</b>	<b>(7.4)</b>	160	(5.1)	346	(4.5)
discontinued due to an adverse event	8	(1.0)	16	(2.0)	49	(1.6)	42	(0.6)
discontinued MK-3475/PLACEBO	<b>257</b>	<b>(32.7)</b>	<b>204</b>	<b>(25.9)</b>	900	(28.8)	1,066	(14.0)
discontinued any chemotherapy	116	(14.8)	86	(10.9)	548	(17.5)	1,066	(14.0)
discontinued all drugs	237	(30.2)	197	(25.0)	644	(20.6)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	67	(8.5)	59	(7.5)	143	(4.6)	1,066	(14.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	207	(26.4)	158	(20.1)	747	(23.9)	639	(8.4)
discontinued any chemotherapy	68	(8.7)	40	(5.1)	405	(13.0)	639	(8.4)
discontinued all drugs	190	(24.2)	155	(19.7)	537	(17.2)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	33	(4.2)	26	(3.3)	86	(2.8)	639	(8.4)
discontinued MK-3475/PLACEBO	104	(13.2)	79	(10.0)	472	(15.1)	714	(9.4)
discontinued any chemotherapy	93	(11.8)	73	(9.3)	382	(12.2)	714	(9.4)
discontinued all drugs	83	(10.6)	74	(9.4)	314	(10.1)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	54	(6.9)	54	(6.9)	127	(4.1)	714	(9.4)
discontinued MK-3475/PLACEBO	56	(7.1)	35	(4.4)	343	(11.0)	347	(4.5)
discontinued any chemotherapy	48	(6.1)	29	(3.7)	261	(8.4)	347	(4.5)
discontinued all drugs	41	(5.2)	34	(4.3)	221	(7.1)	0	(0.0)
discontinued all drugs	23	(2.9)	22	(2.8)	73	(2.3)	347	(4.5)

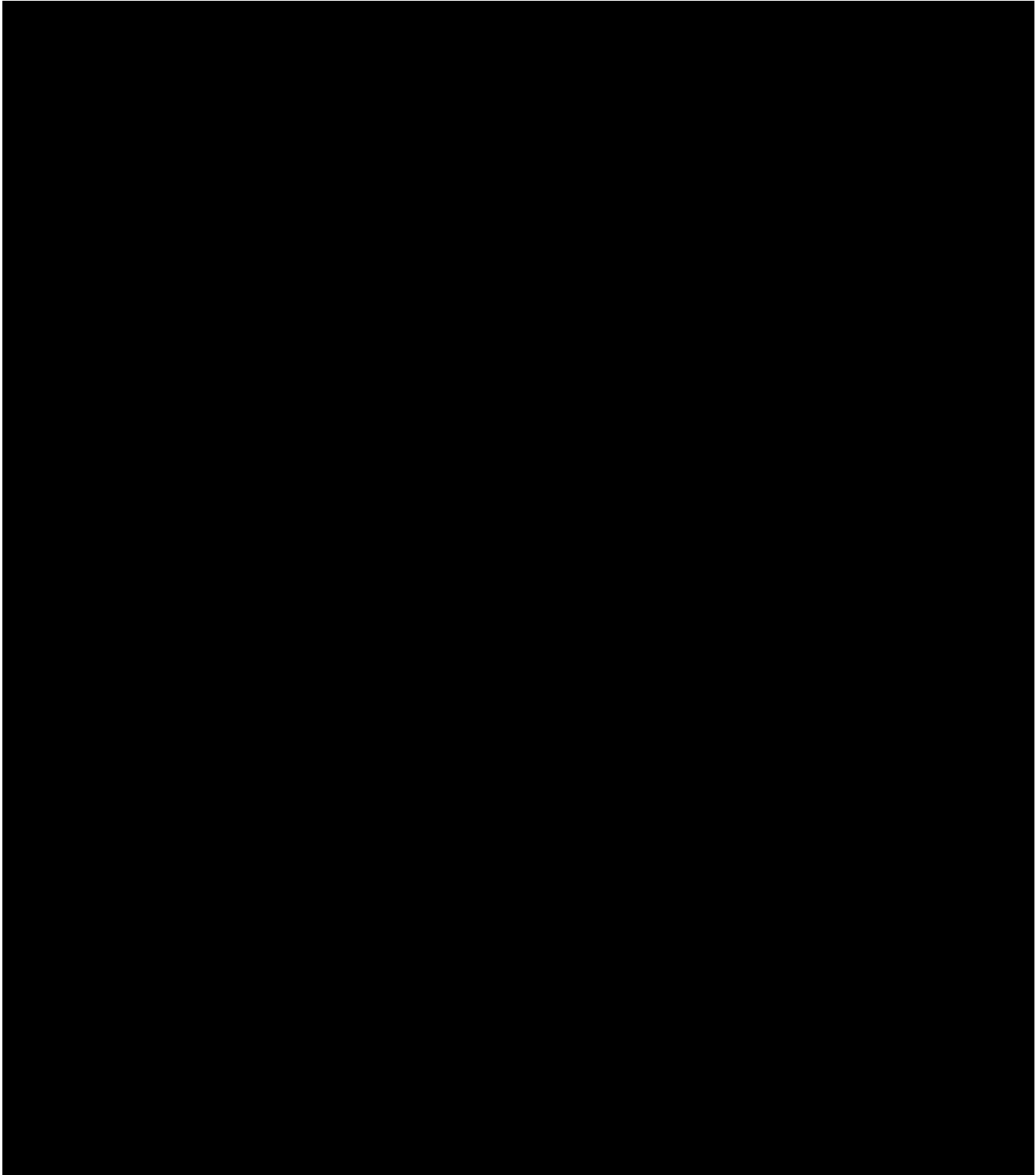
<sup>a</sup> Determined by the investigator to be related to the drug.  
<sup>b</sup> Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.  
Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.  
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.  
MedDRA v25.0 preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.  
Database cutoff date for KN859: 03OCT2022.

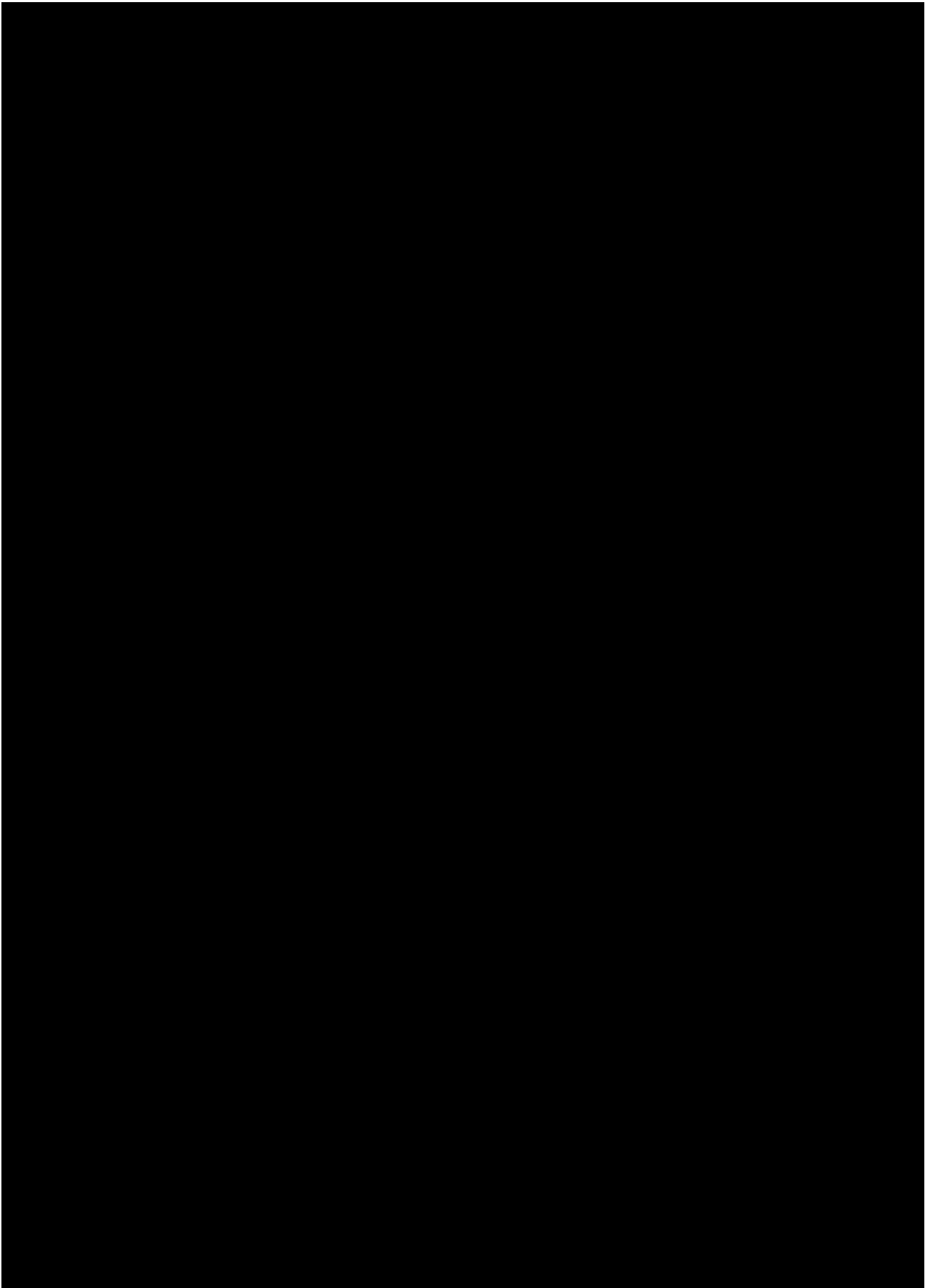


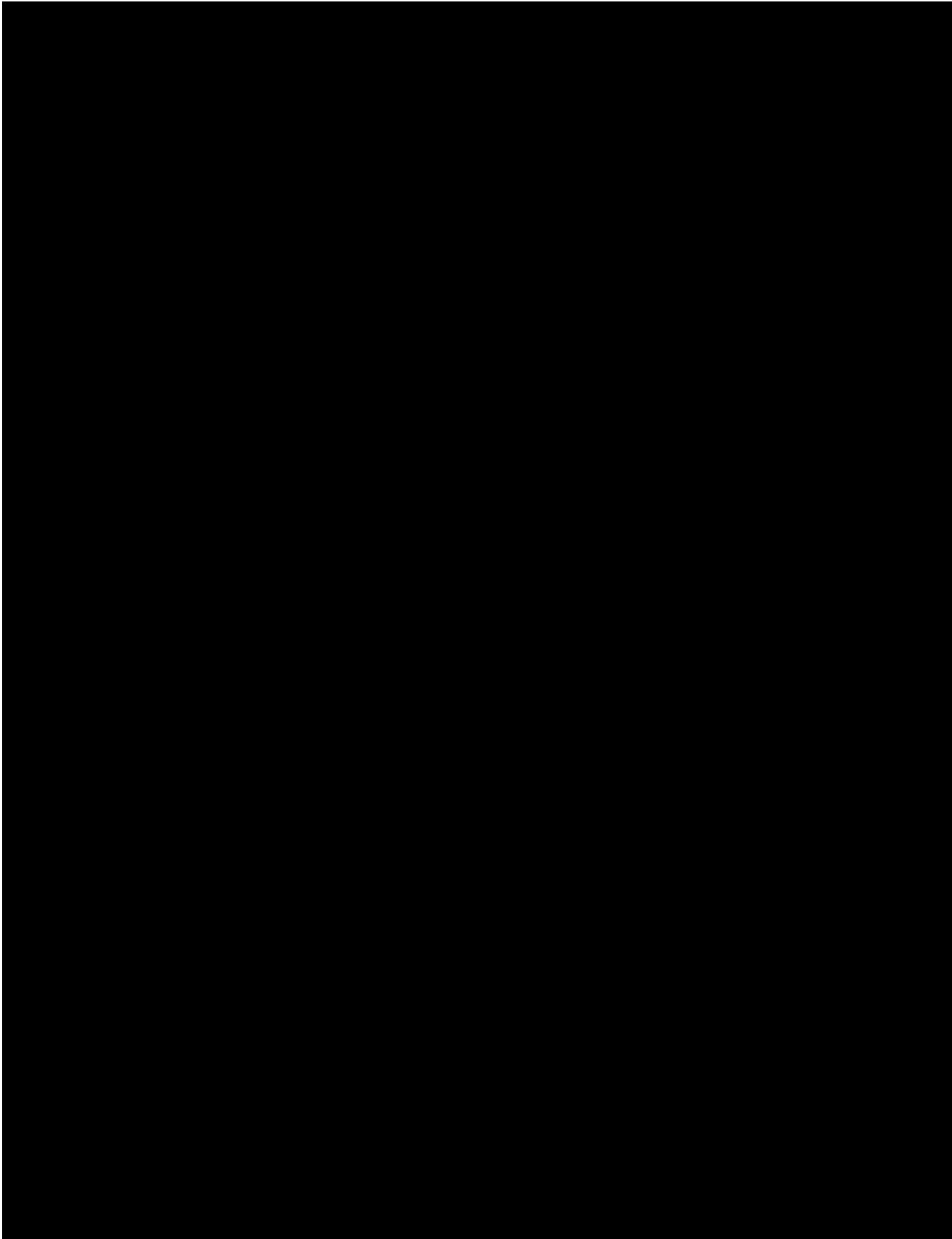


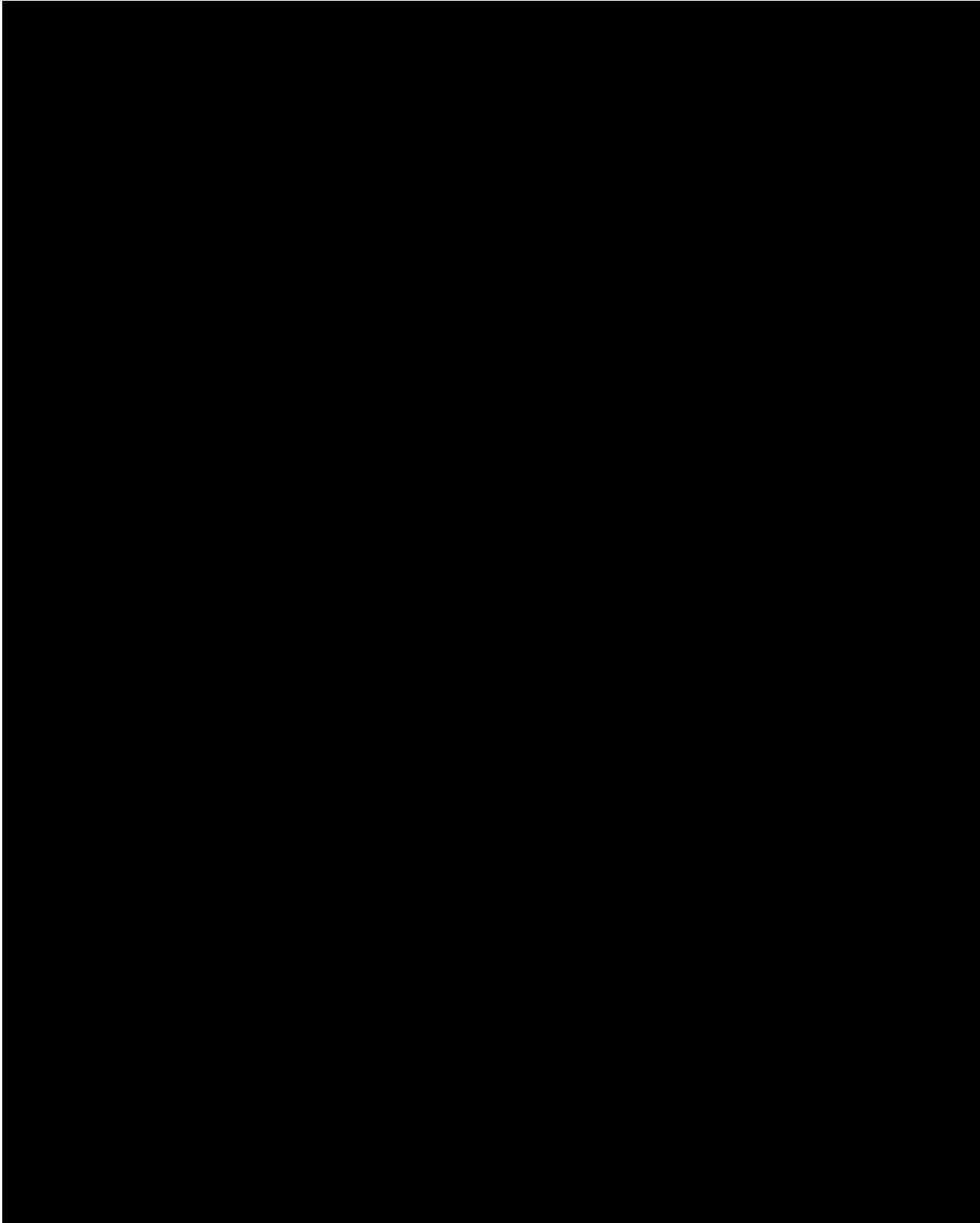


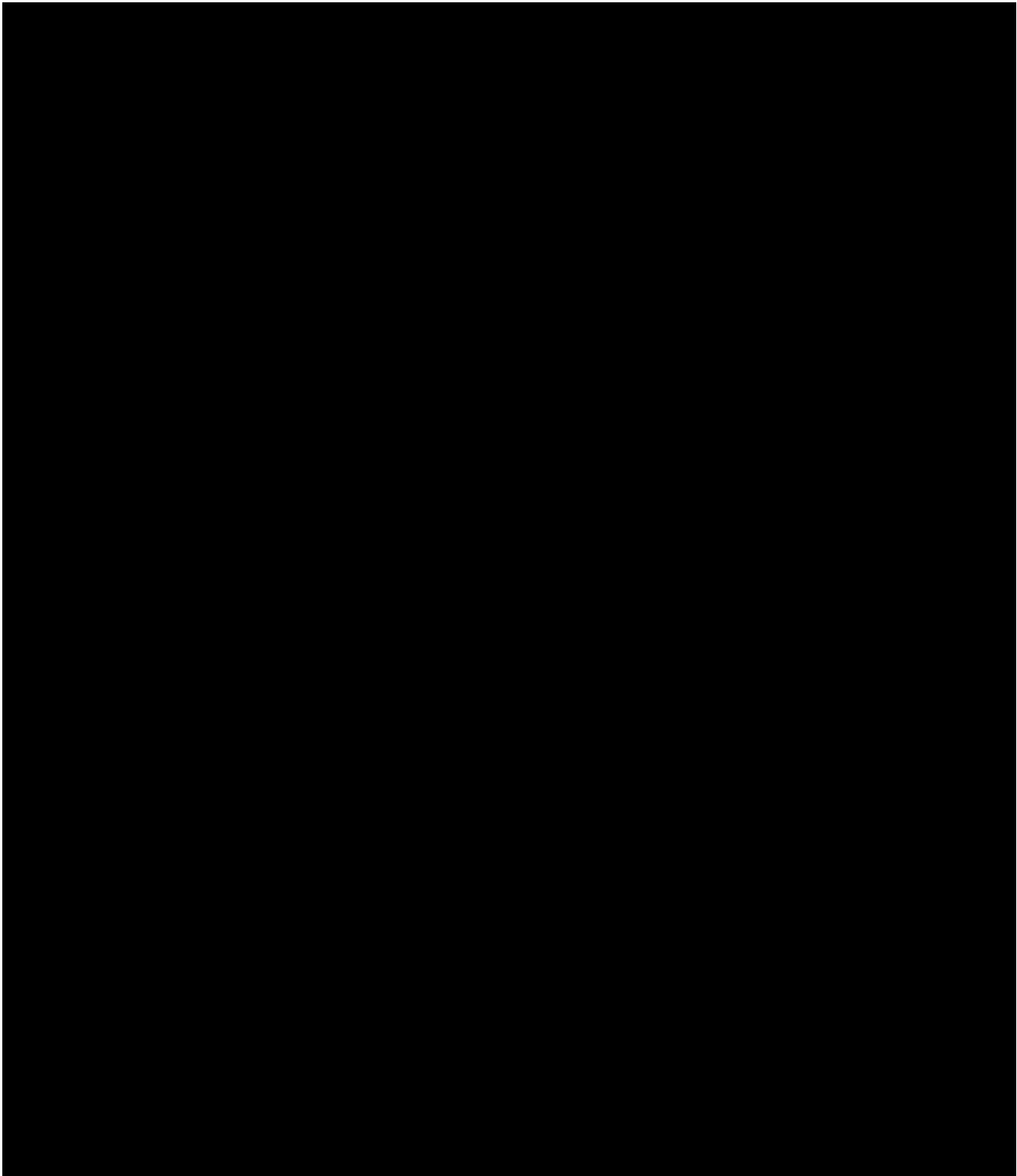




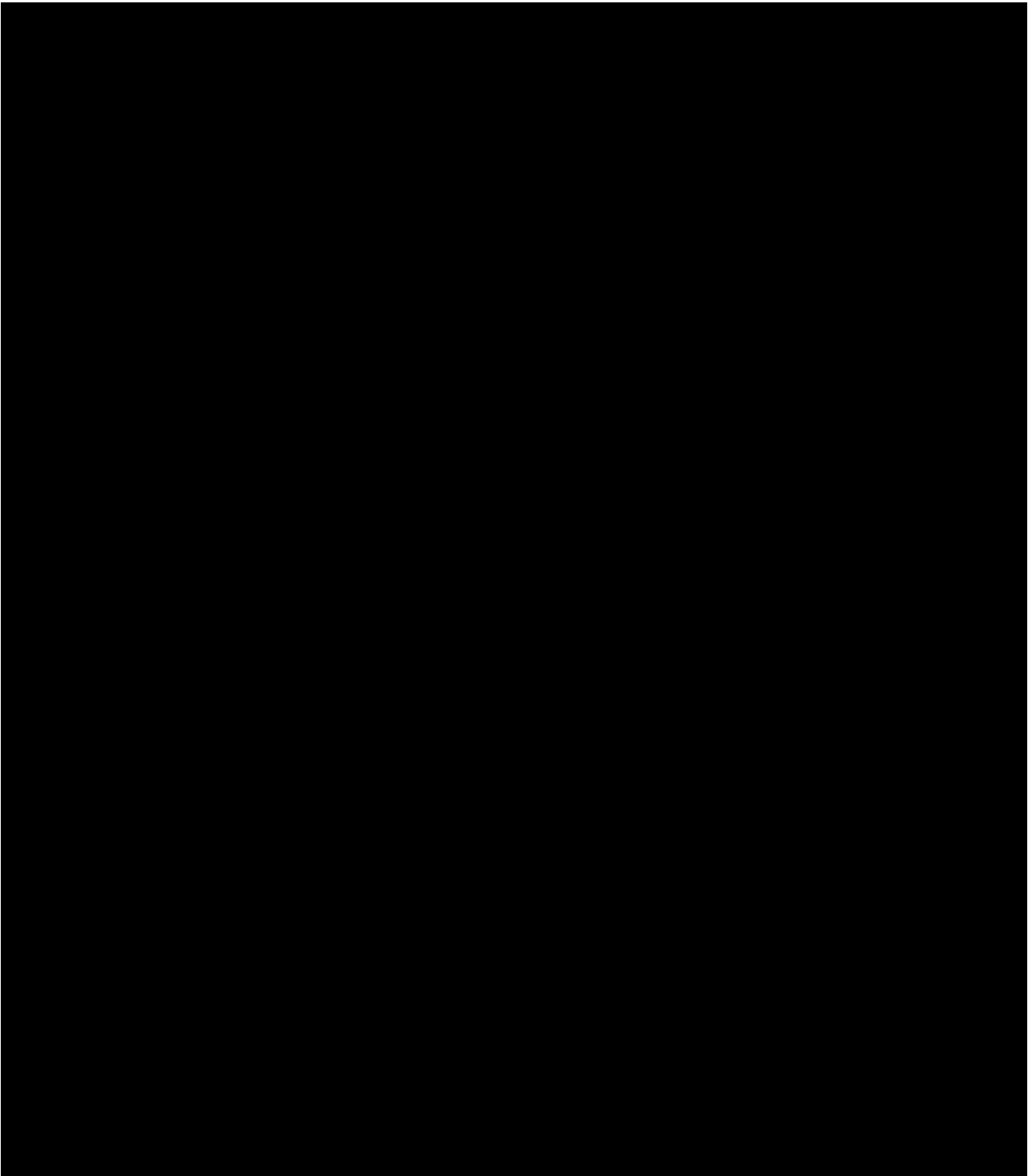


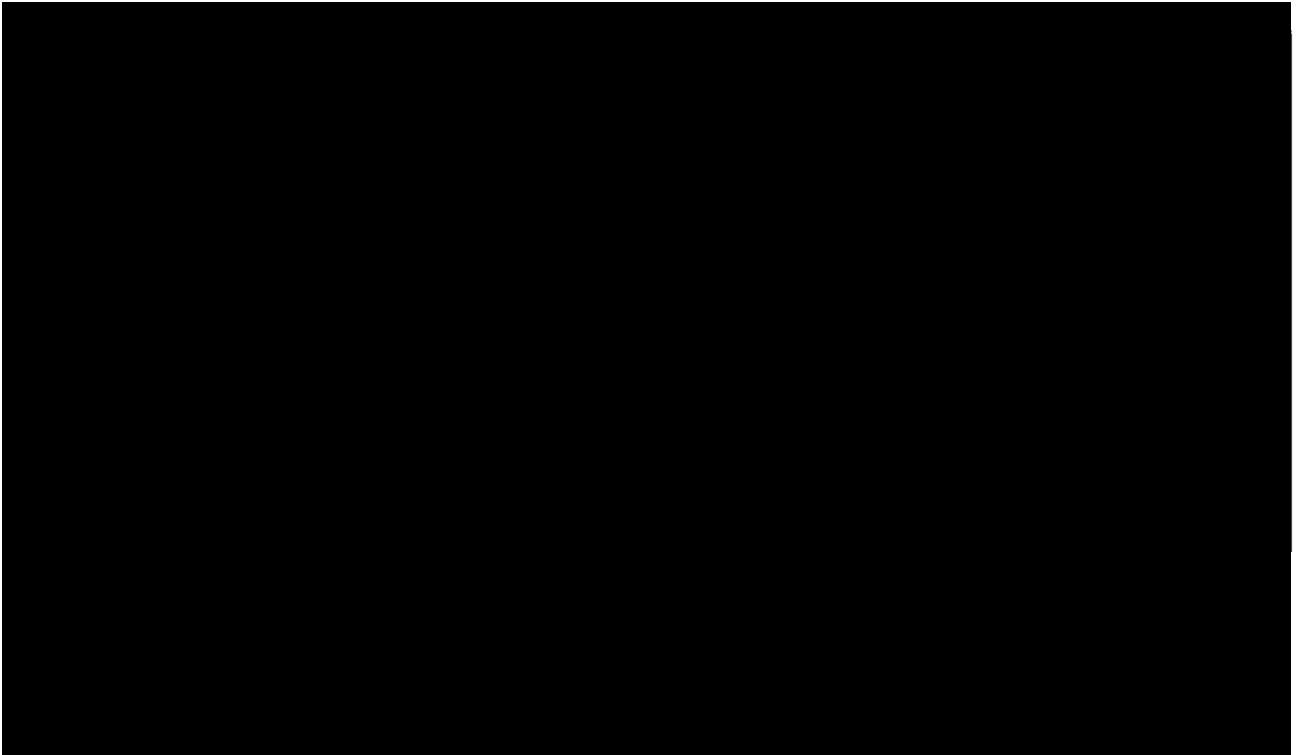












**Medicinrådet**

**Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)