Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 J

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 04.02.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 30
4.2.1 Fragestellung ... 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 41
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 77
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT CA209-214 ... 77
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben ... 79
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS ... 105
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS 114
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G 129

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI 159
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert 177
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Verträglichkeit 186
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 212
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben 217
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Morbidität 223
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität 232
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Verträglichkeit 264
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 279
4.3.2 Weitere Unterlagen 287
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 287
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 287
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 287
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 288
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 288
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 290
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 291
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 291
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 291
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 292
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 292
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 293
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 294
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 294
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 294
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 294
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 294
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 295
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 295
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 296
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 296
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 296
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 310
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 311
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 311
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 311
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 311

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 311
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 312
4.7 Referenzliste 313
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 324
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 327
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 328
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 350
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 363
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit aus CA209-214 381

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214 ... 19
Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab ... 32
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab+Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 33
Tabelle 4-4: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-214) ... 56
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-12: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ ... 79
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
Tabelle 4-17: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Gesamtpopulation) ... 80
Tabelle 4-18: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil) ... 82
Tabelle 4-19: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ... 83
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214 ... 86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-214 ... 90

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214..... 92
Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) aus CA209-214..... 94
Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate (ORR) aus CA209-214..... 98
Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) aus CA209-214..... 100
Tabelle 4-26: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen aus CA209-214..... 102
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“..... 105
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 106
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)..... 107
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung..... 109
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“..... 114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 115
Tabelle 4-33: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation)..... 116
Tabelle 4-34: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a)..... 118
Tabelle 4-35: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b)..... 120
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214 – Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)..... 122
Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung..... 124
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“..... 129
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 130
Tabelle 4-40: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation)..... 131
Tabelle 4-41: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a)..... 132

Tabelle 4-42: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b) 134
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FACT-G über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 137
Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores 142
Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der FACT-G-Subskalen 143
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ 159
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-48: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation) 161
Tabelle 4-49: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a) 162
Tabelle 4-50: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b) 164
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 167
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-15 168
Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Änderung des FKSI-19 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 170
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ 177
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214 – Änderung des EQ-5D über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 179
Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung 181
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 186
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus CA209-214 - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) 190
Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1 zu „Verträglichkeit“ aus CA209-214: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE inklusive Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 193
Tabelle 4-62: Zusatzanalyse 1 - Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patienten mit SUE (MMRM) 196
Tabelle 4-63: Zusatzanalyse 2 - Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen (BOR) für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE 200
Tabelle 4-64: Zusatzanalyse 2 - Ergebnisse zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE 202
Tabelle 4-65: Zusatzanalyse 3 – Zeit bis zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen 204
Tabelle 4-66: Zusatzanalyse 4 – Auftreten spezifischer UE 206
Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 4 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE) 208
Tabelle 4-68: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-214) 213
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus CA209-214 217
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214 219
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Morbidität aus CA209-214 223
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 225
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214 – Änderung des EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 228
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 232
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Teilpopulation a) 234
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Teilpopulation b) 236
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FACT-G-Gesamtscore über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 239
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des PWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 244

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des EWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 247
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 250
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des SWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 253
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) 256
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Verträglichkeit aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 264
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Verträglichkeit aus CA209-214 (Teilpopulation a und b) 265
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE Grad 3-4“ aus CA209-214 267
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus CA209-214 270
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ aus CA209-214 274
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 288
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 288
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 289
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 289
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 290
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 292
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 292
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 293
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 295
Tabelle 4-97: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214 298
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 310

Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319
Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320
Tabelle 4-101: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322
Tabelle 4-102: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325
Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov 328
Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR 331
Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP 333
Tabelle 4-106: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PharmNet.Bund 346
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-214 351
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-214 364
Tabelle 4-109: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 381
Tabelle 4-110: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a) 385
Tabelle 4-111: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b) 388
Tabelle 4-112: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 392
Tabelle 4-113: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a) 394
Tabelle 4-114: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b) 395
Tabelle 4-115: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 401
Tabelle 4-116: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a) 402
Tabelle 4-117: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b) 403

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 88

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus CA209-214 (Teilpopulationen a und b) 89

Abbildung 4-4: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS aus CA209-214 (Gesamtpopulation) 95

Abbildung 4-5: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurven des PFS aus CA209-214 (Teilpopulationen a und b) 96

Abbildung 4-6: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation) 111

Abbildung 4-7: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b) 112

Abbildung 4-8: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation) 126

Abbildung 4-9: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b) 127

Abbildung 4-10: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FACT-G-Gesamtscore (Gesamtpopulation) 148

Abbildung 4-11: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FACT-G-Gesamtscore (Teilpopulationen a und b) 149

Abbildung 4-12: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des PWB-Score (Gesamtpopulation) 150

Abbildung 4-13: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des PWB-Score (Teilpopulationen a und b) 151

Abbildung 4-14: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FWB-Score (Gesamtpopulation) 152

Abbildung 4-15: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FWB-Score (Teilpopulationen a und b) 153

Abbildung 4-16: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des EWB-Score (Gesamtpopulation) 154

Abbildung 4-17: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des EWB-Score (Teilpopulationen a und b) 155
Abbildung 4-18: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des SWB-Score (Gesamtpopulation) 156
Abbildung 4-19: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des SWB-Score (Teilpopulationen a und b) 157
Abbildung 4-20: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-15 (Gesamtpopulation) 172
Abbildung 4-21: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-15 (Teilpopulationen a und b) 173
Abbildung 4-22: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-19 (Gesamtpopulation) 174
Abbildung 4-23: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-19 (Teilpopulationen a und b) 175
Abbildung 4-24: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation) 183
Abbildung 4-25: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b) 184
Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie CA209-214 362

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance)*
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BOR	Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*)
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	Komplettes Ansprechen (*Complete Response*)
CRF	Datenerhebungsformular (*Case Report Form*)
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTLA-4	*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)*
DFS	Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committee*
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (*Duration of Objective Response*)
EAU	*European Association of Urology*
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EP	Endpunkt
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*
EU-CTR	*European Clinical Trials Register*
EWB	*Emotional Well-Being*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*
FKSI	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*
FKSI-DRS	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*

FWB	*Functional Well-Being*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IMDC	*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*
ITT	*Intention to Treat*
ICH	*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IFN-α	Interferon alfa-2a
IL-2	Interleukin-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	*Independent Radiology Review Committee*
imUE	Immunvermittelte unerwünschten Ereignisse
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPS	*Karnofsky Performance Status*
LS-Means	*Least Square Means*
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	untere Grenze des Normbereichs (*Lower Limit of Normal*)
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MID	*Minimal Important Difference*
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (*Mixed-Effects Model with Repeated Measures*)
MSKCC	*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
mTOR	*Mammalian Target of Rapamycin*
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht anwendbar
NCI	*National Cancer Institute*
NW	Nebenwirkung
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)

OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PD-1	*Programmed Death* 1
PD-L1	*Programmed Death-Ligand* 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	*Partial Response*
PWB	*Physical Well-Being*
q2w/q4w	alle zwei/vier Wochen
RCC	Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*)
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
RR	Relatives Risiko
RRR	Kehrwert des RR
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SE	Standardfehler (*Standard Error*)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	*Social Well-Being*
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*)
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO	*World Health Organization*
WOCP	*Women of Childbearing Potential*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Modul 4 J bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Dabei handelt es sich um Patienten, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine erste systemische Therapie indiziert ist.

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien, wobei die Patienten für die Nutzenbewertung anhand ihrer Prognose zu unterscheiden sind. Für Patienten mit intermediärer Risikoprognose definiert der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib und für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose Temsirolimus oder Sunitinib.

Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil. Zum einen ist der Studienkomparator Sunitinib in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 für beide Teilindikationen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Zum anderen treten in der Studie C209-214 hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf und die Risikogruppe gemäß IMDC-Score wurde nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert. Die getrennte Darstellung nach Risikogruppen bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Zusammenfassend erachtet BMS daher die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

Im vorliegenden Dossier wählt BMS daher Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und leitet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes ab.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Fragestellung:

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?

Datenquellen

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion von Studien für einen direkten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign sowie Publikationstyp formuliert (siehe Tabelle 4-3). Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen:

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

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich nach den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib wurden Ergebnisse zu folgenden patienten-relevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie herangezogen:

- **Mortalität**
    - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
    - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*)
        - FKSI-DRS-Summenwert
    - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*)
        - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*)
        - Gesamtscore FACT-G
        - PWB (*Physical Well-Being*)
        - SWB (*Social Well-Being*)
        - EWB (*Emotional Well-Being*)
        - FWB (*Functional Well-Being*)
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*)
        - Gesamtscore FKSI-15
- **Verträglichkeit**
    - UE Grad 3-4
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Therapieabbruch wegen UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Modul wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab+Ipilimumab bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil dargestellt. Für diese Fragestellung wird die Studie CA209-214 herangezogen, in welcher Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib untersucht wurde. Bei der Studie CA209-214 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Gemäß G-BA ergeben sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete. Abweichend von der Festlegung des G-BA erachtet BMS jedoch die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und

ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht (siehe Abschnitt 4.2.1). BMS leitet daher den Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib ab.

Zusätzlich sind im Dossier alle Auswertungen für die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) und die Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) separat dargestellt.

Die folgende Tabelle 4-1 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie die jeweils zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie CA209-214 für die Gesamtpopulation und die beiden Teilpopulationen zusammen.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** **Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	**Gesamtpopulation:** HR = 0,660 [0,542; 0,804] p < 0,0001 mediane Überlebenszeit (Monate): N.A. vs. 26,64 30-Monats-Überlebensrate: 59,7 [54,8; 64,2] vs. 47,4 [42,5; 52,2] ***Teilpopulation a:*** *HR = 0,697 [0,551; 0,882] p = 0,0025* *mediane Überlebenszeit (Monate):* *N.A. vs. 34,83* *30-Monats-Überlebensrate:* *65,7 [60,2; 70,6] vs. 54,2 [48,6; 59,6]* ***Teilpopulation b:*** *HR = 0,582 [0,407; 0,833] p = 0,0028* *mediane Überlebenszeit (Monate):* *21,45 vs. 9,72* *30-Monats-Überlebensrate:* *37,6 [27,6; 47,6] vs. 21,9 [13,8; 31,2]*	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS		
FKSI-DRS	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 1,03 [0,58; 1,47] p < 0,001* *Hedges´ g = 0,363 [0,203; 0,522]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,73 [0,587; 0,920] p = 0,008* *MID 3: HR = 0,77 [0,595; 1,006] p = 0,055* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G		
FACT-G-Gesamtscore	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 3,64 [2,05; 5,24] p < 0,001* *Hedges´ g = 0,361 [0,201; 0,521]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 5: HR = 0,87 [0,652; 1,103] p = 0,244* *MID 8: HR = 0,85 [0,650; 1,110] p = 0,232* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
FACT-PWB	**Gesamtpopulation:** Mittlere Differenz = 2,07 [1,59; 2,54] p < 0,001 Hedges´ g = 0,613 [0,469; 0,757] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818] p < 0,001 MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772] p < 0,001 ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 2,03 [1,53; 2,54] p < 0,001* *Hedges´ g = 0,632 [0,471; 0,794]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,73 [0,581; 0,909] p = 0,005* *MID 3: HR = 0,68 [0,529; 0,870] p = 0,002* ***Teilpopulation b:*** *Mittlere Differenz = 2,24 [0,99; 3,49] p < 0,001* *Hedges´ g = 0,558 [0,239; 0,877]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,48 [0,300; 0,755] p = 0,002* *MID 3: HR = 0,44 [0,270; 0,716] p < 0,001*	Zusatznutzen: **Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FACT-EWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
FACT-FWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** **Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
FACT-SWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI		
FKSI-15	**Gesamtpopulation:** Mittlere Differenz = 2,48 [1,72; 3,25] p < 0,001 Hedges´ g = 0,460 [0,316; 0,603] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 3: HR = 0,58 [0,472; 0,724] p < 0,001 MID 5: HR = 0,65 [0,512; 0,831] p < 0,001 ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 2,60 [1,76; 3,43] p < 0,001* *Hedges´ g = 0,492 [0,332; 0,653]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 3: HR = 0,66 [0,520; 0,838] p < 0,001* *MID 5: HR = 0,72 [0,552; 0,951] p = 0,020* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
UE Grad 3-4	**Gesamtpopulation:** HR = 0,639 [0,546; 0,747] p < 0,0001 ***Teilpopulation a:*** *HR = 0,658 [0,551; 0,785] p < 0,0001* ***Teilpopulation b:*** *HR = 0,573 [0,407; 0,806] p = 0,0013*	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	**Gesamtpopulation:** HR = 1,233 [1,023; 1,486] p = 0,0273	geringerer Nutzen: **Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Teilpopulation a: *HR = 1,375 [1,108; 1,707] p = 0,0038* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	
Therapieabbruch wegen UE	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *HR = 1,511 [1,094; 2,087] p = 0,0117* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; FWB = *Functional Well-Being*; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = *Minimal Important Difference*; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PWB = *Physical Well-Being*; SUE = schwerwiegende UE; SWB = *Social Well-Being*; UE =unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab führt in der Studie CA209-214 im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], p < 0,0001). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab+Ipilimumab um 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit ist in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht; die untere Grenze des 95 %-KI wurde mit 35,55 Monaten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 26,64 Monate [95 %-KI: 22,08; 34,83]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib um mindestens neun Monate.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,697 [95 %-KI: 0,551; 0,882], p = 0,0025; Teilpopulation b: HR = 0,582 [95 %-KI: 0,407; 0,833], p = 0,0028).

In Teilpopulation a ist die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit dem Datenschnitt noch nicht erreicht, die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 34,83 Monate [95 %-KI: 28,62; N.A.]. In Teilpopulation b beträgt die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab+Ipilimumab 21,45 Monate [95 %-KI: 15,08; 27,33] gegenüber 9,72 Monaten [95 %-KI: 6,24; 14,32] unter Sunitinib; das mediane Überleben verlängert sich somit durch Nivolumab+Ipilimumab mit 11,7 Monaten um etwa ein Jahr.

Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des Effekts. Die Zusatzanalysen zum progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrate ergeben ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer in der Größenordnung eines Jahres stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie CA209-214 wurde mittels des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS sowie über die VAS des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben.

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt, da das 95 %-Konfidenzintervall den Wert 0,2 einschließt (SMD = 0,330 [95 %-KI: 0,188; 0,472]). Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Bei der Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,233 [95 %-KI: 0,090; 0,3876). Somit liegt hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist für die Endpunkte zur Morbidität ein Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil **nicht belegt**, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Morbidität der Patienten zeigen.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-214 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen FACT-G und FKSI-19 sowie des generischen Instruments EQ-5D untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der mittleren Änderung sowohl des FACT-G-Gesamtscores als auch der Subskalen zum körperlichen (PWB) und funktionalen (FWB) Wohlbefinden. Bei Betrachtung des Hedges' g kann für den PWB von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,613 [95 %-KI: 0,469; 0,757]). Für den Gesamtscore und den FWB kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Gesamtscore: SMD = 0,314 [95 %-KI: 0,172; 0,457]; FWB: SMD = 0,222 [95 %-KI: 0,081; 0,363]). Für die Subskalen EWB und SWB ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Bezüglich der Subskala PWB ergibt sich für beide MID (2 bzw. 3 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818], p < 0,001; MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772], p < 0,001).

In der Gesamtschau kann für die Änderung des körperlichen Wohlbefindens gemäß FACT-PWB von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden. Hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt (Gesamtscore FACT-G) und des funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens liegen keine klinisch relevanten Effekte zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Die Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-15 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Basierend auf Hedges' g kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,460 [95 %-KI: 0,316; 0,603]).

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI bestätigt dieses Ergebnis: für beide MID (3 bzw. 5 Punkte) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 3: HR = 0,58 [95 %-KI: 0,472; 0,724], p < 0,001; MID 5: HR = 0,65 [95 %-KI: 0,512; 0,831], p < 0,001).

Zusammenfassend kann für die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-PWB und gemäß FKSI jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Der Behandlungsunterschied stellt im Hinblick auf die Lebensqualität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Verträglichkeit

In der Studie CA209-214 zeigen sich bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad 3-4) treten unter Nivolumab+Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,639 [95 %-KI: 0,546; 0,747], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab+Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um 36 % reduziert. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) treten hingegen unter Nivolumab+Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,233 [95 %-KI: 1,023; 1,486], p = 0,0273). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Sunitinib erhöht. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß gering)** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib.

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse.

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Aufgrund des Wirkmechanismus sind unter einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab immunvermittelte Nebenwirkungen zu erwarten. Das Management dieser UEs erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische bzw. diagnostische Maßnahmen, die möglichweise die höhere Rate an SUEs aufgrund einer Hospitalisierung gegenüber den gemäß CTCAE-Schweregrad objektiv definierten UEs vom Grad 3-4 erklären, welche gegenüber der zVT deutlich seltener auftreten.

Die Stärke der Effekte im Hinblick auf UE Grad 3-4 (Zusatznutzen, Ausmaß erheblich) und SUE (geringerer Nutzen, Ausmaß gering) weist in der Gesamtbetrachtung auf einen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hin. Eine Saldierung der positiven und negativen

Effekte im Bereich der Endpunktkategorie Verträglichkeit führt zu einem Vorteil zu Gunsten einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Die Auswirkungen dieser nicht gleichgerichteten Effekte bei UE vom Grad 3-4 und SUE können auch durch Betrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter eingeordnet werden.

Bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil unter Nivolumab+Ipilimumab zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil im Hinblick auf die Lebensqualität gegenüber der Behandlung mit Sunitinib. Zudem zeigt die Zusatzanalyse zur Lebensqualität der Patienten mit SUE, dass das Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib nicht mit einer schlechteren Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten verbunden ist. Es bestehen im Gegenteil auch in der Subpopulation der Patienten mit SUE hinsichtlich einzelner Aspekte der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab. Im Falle des FACT-PWB handelt es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt, wie die Betrachtung des Hedges' g zeigt (SMD = 0,56 [95 %-KI: 0,32; 0,80]).

Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass der vorliegende Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab im Hinblick auf das Auftreten von SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten mindert.

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch unter Nivolumab+Ipilimumab ist in der Studie CA209-214 noch nicht erreicht. Dies verdeutlicht, dass ein Großteil der Patienten über eine lange Zeit mit Nivolumab+Ipilimumab behandelt werden konnte. Zudem profitieren die Patienten auch nach einem Therapieabbruch noch von der Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab, wie die Zusatzanalyse zum Ansprechen bei Patienten mit Therapieabbruch zeigt. Bei den Therapieabbrüchen ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass laut Studienprotokoll zwischen den Behandlungsarmen verschiedene Vorgehensweisen zum Umgang mit UE festgelegt waren. In der Sunitinib-Gruppe bestand bei Auftreten von UE die Möglichkeit, die Dosis in bis zu zwei Stufen zu verringern, um dosisbedingte Toxizitäten zu reduzieren. Hierbei handelt es sich um eine auch in der Fachinformation von Sunitinib beschriebene Vorgehensweise. Diese Möglichkeit einer Dosisreduktion besteht bei der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab nicht.

Des Weiteren ist das Nebenwirkungsprofil der als Monosubstanzen zugelassenen Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab bereits über viele Jahre hinweg gut untersucht. Aus diesen Untersuchungen und den daraus gewonnenen Erfahrungen im Umgang mit UE konnten wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden. Diese haben sich in der klinischen Routine, v.a. beim Einsatz der Einzelsubstanzen, über eine lange Zeit bewährt und stellen eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab dar. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter Nivolumab+Ipilimumab sind in den Fachinformationen sowie in den gemäß *Risk Management Plan* erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüren und der Patientenkarten zu finden. Auch die in der Studie CA209-214 aufgetretenen unerwünschten

Ereignisse decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen, sodass auch diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut handhabbar sind.

Eine frühzeitige Diagnose der UE und deren frühzeitige Behandlung ist in der klinischen Praxis für den Therapieerfolg mit Immunonkologika essentiell. Dieses geeignete Management im Umgang mit UE (d. h. intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose und frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann unter Umständen einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Die UE, die unter der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab auftreten, bedürfen einer besonderen Beachtung und einer intensiven Betreuung und Beobachtung der Patienten. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE dann aber im Allgemeinen nicht zwangsweise therapielimitierend.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse sind eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen. Zum einen sinkt durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests. Zum anderen kann durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist. Ein weiteres Problem ist, dass bei Subgruppenanalysen prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Zusammenfassend lässt sich jedoch kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation abgeleitet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Zusatznutzen nicht belegt

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des FACT-PWB und des FKSI

- **Verträglichkeit:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich UE vom Grad 3-4 sowie Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von geringem Ausmaß von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich SUE

Die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab stellt aufgrund der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV dar. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gestützt.

Für die Einordnung des geringeren Nutzens hinsichtlich des Auftretens von SUE in das Gesamtbild sind folgende Aspekte relevant:

- Es gibt keine Hinweise darauf, dass der beobachtete Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab bei den SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten kompensiert.

- Bei der Betrachtung der UE Grad 3-4 besteht ein erheblicher Vorteil zu Gunsten der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Aus den genannten Gründen besteht bei Gesamtbetrachtung der Kategorie Verträglichkeit kein nachteiliger Effekt zu Ungunsten der Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

In der Gesamtschau ergibt sich somit bei erwachsenen Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib**, da eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt wird.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil [1, 2]. Bei dieser **Patientenpopulation** handelt es sich um Patienten, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine erste systemische Therapie indiziert ist.

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete mit unterschiedlichen **zweckmäßigen Vergleichstherapien**, wobei die Patienten für die Nutzenbewertung anhand ihrer Prognose zu unterscheiden sind. Für Patienten mit intermediärer Risikoprognose definiert der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib und für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose Temsirolimus oder Sunitinib [3, 4].

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine

gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil und begründet dies folgend.

Zunächst ist die Kombination von Nivolumab+Ipilimumab in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 gegen eine Vergleichstherapie geprüft worden, die für beide Teilindikationen zugelassen und gleichermaßen zweckmäßig ist.

Zwar weisen die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Prognosen im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf. Hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab treten aber in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Weiter wurde in den Subgruppenanalysen die Risikogruppe gemäß IMDC-Score nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Unterschiedliche Prognosen zwischen Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sind daher nicht als hinreichender Grund für eine getrennte Betrachtung der Risikogruppen anzusehen.

Die aktuelle Leitlinie der EAU fasst mittlerweile die Empfehlungen für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zusammen [5]. Dabei stellt die Studie CA209-214 einen wesentlichen Grund für diese neue Einteilung dar [6]. Dies ist in naher Zukunft auch bei weiteren Leitlinien zu erwarten. Ein Verweis auf die Leitlinien und deren nach Risikogruppen getrennten Therapieempfehlungen ist daher nicht mehr zutreffend und bietet ebenfalls keinen Grund für eine getrennte Darstellung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil.

Die getrennte Darstellung nach Risikogruppen bietet keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Zusammenfassend erachtet BMS somit die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

Im vorliegenden Dossier wählt BMS daher Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Population des zugelassenen Anwendungsgebietes und leitet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich hierzu ab (siehe nachfolgende Tabelle 4-2). Ergänzend werden die Daten für die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärer Prognose) sowie Teilpopulation b (Patienten mit ungünstiger Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib dargestellt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen.

Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab

Patientenpopulationen	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus BMS-Sicht (primäre Darstellung im Dossier)	
Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	• **Sunitinib** *oder* • Pazopanib (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) *oder* • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) *oder* • Temsirolimus (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (ergänzende Darstellung im Dossier)	
a) Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)	• Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* Monotherapie mit Pazopanib *oder* Monotherapie mit Sunitinib
b) Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)	• Temsirolimus *oder* Sunitinib

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

Zusammenfassend leitet sich folgende **Fragestellung** für Modul 4 J ab:

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von RCT?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Bei der Auswahl von Studien wurde das jeweilige Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab+Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

		Einschlusskriterium (E)	**Ausschlusskriterium (A)**
1	Patienten-population	Erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	Die Studienpopulation ist nicht wie definiert.
2	Intervention	Nivolumab und Ipilimumab in den zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Zulassung (siehe Erläuterung)	Die Intervention ist nicht wie definiert.
3	Vergleichs-therapie	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Sunitinib oder Pazopanib oder Temsirolimus in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen	Die Vergleichstherapie ist nicht wie definiert.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet.	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet.
5	Studiendesign	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie.	Die Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Studie.
6	Publikations-typ	Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht ist verfügbar.	Nur ein Review, Abstract oder Kongress-Poster ist verfügbar.

Erläuterungen und Begründungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für Nivolumab+Ipilimumab wurden Studien mit erwachsenen Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen.

Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):

Gemäß Zulassung wurden Studien eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchten:

- 3 mg Nivolumab pro kg KG intravenös (i.v.) kombiniert mit 1 mg Ipilimumab pro kg KG i.v. alle drei Wochen für insgesamt jeweils vier Dosen, gefolgt von 240 mg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg Nivolumab i.v. alle vier Wochen [1, 2]

Des Weiteren wurden auch Studien berücksichtigt, in denen abweichend von der Dosierungsempfehlung der aktuellen Fachinformation Nivolumab in der Monotherapiephase körpergewichtsabhängig dosiert wurde (3 mg Nivolumab pro kg KG i.v. alle zwei Wochen). Dieses Dosierungsschema entspricht der Dosierung von Nivolumab in der Studie CA209-214, der Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Parallel zum Verfahren zur Indikationserweiterung für Nivolumab und Ipilimumab für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wurde durch die EMA eine Änderung der Zulassung von Nivolumab bezüglich der Dosierung geprüft. Dabei kam die EMA zu dem Schluss, dass beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom die körpergewichtsunabhängige Dosierung (240 mg q2w oder 480 mg q4w) mit der körpergewichtsabhängigen Dosierung hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar ist [7]. Die Zulassung für die körpergewichtsunabhängige Dosierung von Nivolumab als Monotherapie wurde am 23.04.2018 für die zu diesem Zeitpunkt bereits zugelassenen Anwendungsgebiete erteilt.[1] Aufgrund dieser Zulassung wurde im Rahmen des zu diesem Zeitpunkt noch laufenden Zulassungsverfahrens für die Indikation Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom die gewichtsunabhängige Dosierung von Nivolumab in der Erhaltungs- bzw. Monotherapie-Phase von der EMA auch für diese neue Indikation übernommen und abschließend genehmigt.

Somit wurden im vorliegenden Dossier sowohl Studien mit einer körpergewichtsabhängigen Dosierung von Nivolumab, wie die Studie CA209-214, als auch Studien mit einer körpergewichtsunabhängigen Dosierung von Nivolumab gemäß Fachinformation berücksichtigt.

[1] Die Dosierung 240 mg q2w in der Monotherapie wurde für alle bereits zugelassenen Anwendungsgebiete und die laufenden Verfahren Melanom und Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Dosierung 480 mg q4w in der Monotherapie wurde lediglich für die Indikationen fortgeschrittenes Melanom und Nierenzellkarzinom zugelassen, da für andere Indikationen, wie das nicht-kleinzellige Lungenzellkarzinom, der fehlender Einfluss der geänderten Dosierung auf Wirksamkeit und Sicherheit erst noch klinisch belegt werden muss. [7]

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden als Vergleichstherapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Sunitinib, Pazopanib und Temsirolimus in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Endpunkte (Ein-/Ausschlusskriterium 4):

Es wurden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichteten, da die Nutzenbewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgt. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation Nierenzellkarzinom finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studiendesign (Ein-/Ausschlusskriterium 5):

Es wurden ausschließlich RCT eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen, da die Studiendauer in der vorliegenden Indikation in der Regel ereignisgetrieben ist.

Publikationstyp (Ein-/Ausschlusskriterium 6):

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 06.11.2018 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt, weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Die Suche wurde jeweils in Blöcke zur Indikation, zur Intervention und ggf. zum Studientyp gegliedert. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 12. und 13.11.2018 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx), EU Clinical Trials Register (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) durchgeführt.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse

relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der klinische Studienbericht der eingeschlossenen Studie herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

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

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

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

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

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [8]:

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [8].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich in Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab+Ipilimumab wurden ausschließlich RCT herangezogen. Somit erfolgte die Darstellung der Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und CONSORT-Flow-Chart).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die in der relevanten Studie CA209-214 untersuchte Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und jeglicher Prognose, die eine

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Erstlinientherapie erhalten. Die primäre Analysepopulation der Studie waren Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Das Anwendungsgebiet für das vorliegende Dossier umfasst ausschließlich diese Patienten, sodass im Folgenden die Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil dargestellt und als Gesamtpopulation im Hinblick auf das Anwendungsgebiet bezeichnet werden.[5]

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

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Karnofsky-Performance-Status (KPS)
- *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)-Score
- Vorherige (neo-)adjuvante Therapie
- Vorherige Nephrektomie
- Vorherige Radiotherapie
- Zeit seit erster Diagnose
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert
- Hämoglobin-Wert
- Korrigierter Serumkalzium-Spiegel
- Alkalische Phosphatase
- *Programmed Death-Ligand* 1 (PD-L1)-Status

[5] Die Studien-Gesamtpopulation, die auch Patienten mit günstigem Risikoprofil umfasst, wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

- Gewicht

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. VerfO (Verfahrensordnung) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*)
    - FKSI-DRS-Summenwert
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*)
    - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*)
    - Gesamtscore FACT-G
    - PWB (*Physical Well-Being*)
    - SWB (*Social Well-Being*)
    - EWB (*Emotional Well-Being*)
    - FWB (*Functional Well-Being*)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*)
    - Gesamtscore FKSI-15
- **Verträglichkeit**
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-4
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS), zum Therapieansprechen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

sowie zu jeglichen UE dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit dem als nicht heilbar geltenden fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei dem die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel.

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das Gesamtüberleben zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt. Einige Patienten sprechen langfristig auf immunonkologische Substanzen an und überleben einen längeren Zeitraum. In der Kaplan-Meier-Kurve für OS zeigt sich eine Plateaubildung. Dieser „*Tail of the curve*“ ist über den Endpunkt medianes OS nicht abbildbar, jedoch patientenrelevant. Daher beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum Hazard Ratio speziell für Immunonkologika sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

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

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Patientenrelevanz

Die Verminderung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der damit zusammenhängenden Krankheitsbelastung ist ein primäres Ziel jeder Krebsbehandlung im fortgeschrittenen Stadium. Auf Grund sehr geringer Heilungsaussichten bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist die Relevanz einer Symptomverminderung als hoch einzuschätzen [9].

Operationalisierung/Validität

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erfasst. Dieser Fragebogen ist eine Subskala des FKSI-19 (19 Fragen, siehe unten) und erfasst ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Die Symptome werden mittels neun Fragen zu Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie durch das Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine niedrige Symptombelastung wieder [9].

Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen reliabel und valide [10].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G

Operationalisierung/Validität

Als Erhebungsinstrument wurde der Fragebogen FACT-G verwendet. Dabei handelt es sich um ein häufig verwendetes Standardinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wurde anhand einer gemischten Population von Krebspatienten entwickelt und validiert und kann bei jeglicher onkologischen Erkrankung angewendet werden [11-14]. Der FACT-G umfasst 27 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)), die den vier Subskalen zum körperlichen (PWB), sozialen (SWB), emotionalen (EWB) und funktionalen (FWB) Wohlbefinden zugeordnet sind. Der Gesamtscore ergibt sich durch Addition der Scores der Subskalen. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI

Operationalisierung/Validität

Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Der FKSI-19 stellt eine Weiterentwicklung des FKSI-15 dar. Beide Fragebögen wurden unter Einbeziehung von Patienten und klinischen Experten entwickelt und im Vergleich zum FACT-G validiert [15-17].

Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe oben). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde schließlich um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität [15, 16]. Alle Fragen werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine niedrige Belastung durch die Erkrankung wieder [15, 16].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Operationalisierung/Validität

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Der EQ-5D ist ein sehr häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (siehe oben).

Der für Deutschland validierte Patientenfragebogen [18] wurde bereits in onkologischen Nutzenbewertungen des IQWiG als ein für diese Erkrankung valides Instrument bewertet [19, 20].

Der EQ-5D-Index-Wert wird im Rahmen der deutschen Nutzenbewertung regelhaft nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zum EQ-5D-Index werden deshalb im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE), die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE. Dennoch sind nicht alle untersuchten

unerwünschten Ereignisse direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE, zu schweren UE (UE vom Grad 3-4 nach CTCAE), zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE vom Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt.

Die Hauptanalyse im vorliegenden Dossier umfasst alle in der Studie erfassten UE mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tagen (jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE), wobei die Analyse um solche Ereignisse bereinigt wurde, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION, METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM, METASTASES TO BONE. Die Hauptanalyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse (UE) in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 20.0) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Ereigniszeitanalysen (Auswertungen zur Mortalität und Verträglichkeit)

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde in der Studie CA209-214 ein 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungsstrata verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungsstrata ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Kontinuierliche Endpunkte (Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM) wurde für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (*least square means*) sowie standardisierte mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis der Kleinste-Quadrate Methode von Nivolumab+Ipilimumab minus Sunitinib) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor f = 1 [3/(4*(N_NivoIpi+N_Sunitinib-2)-1)] multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann [8].

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-214 wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und als Hauptanalyse gewählt. Vorteil dieser Methode ist die Einbeziehung aller beobachteten individuellen Daten der Patienten über die Zeit, so dass alle Veränderungen in der Morbidität und Lebensqualität während der gesamten Beobachtungsdauer erfasst werden können.

Für den FACT-G, die EQ-5D-VAS und den FKSI-15 existieren zudem validierte Responsekriterien im Sinne individueller MID. Die darauf beruhenden Responderanalysen wurden zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der validierten MID bzgl. der Anzahl der Patienten mit bestätigter Verschlechterung als Sensitivitätsanalysen durchgeführt; für weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.4.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[6] erfolgen. In

[6] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[8] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

[7] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[8] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

In der Hauptanalyse wird der Schätzer für das Hazard Ratio (HR) des Gesamtüberlebens von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Als Stratifizierungsfaktoren werden der IMDC-Score zu Studienbeginn sowie die Region gemäß IVRS verwendet. Die Robustheit der Ergebnisse wird im Rahmen folgender Sensitivitätsanalysen untersucht:

- Analyse mit Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn gemäß CRF
- Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards
- Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS als Kovariate
- Multivariate Analyse adjustiert nach Baseline-LDH-Wert und vorheriger Nephrektomie

Die p-Werte der Sensitivitätsanalysen sind nur deskriptiv. Es findet keine Multiplizitätsadjustierung der Analysen statt.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Gesamtüberleben ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist PFS ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*" [21, 22].

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des PFS bestehen.

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1), oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die

keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

PFS wird analog zur Hauptanalyse für das Gesamtüberleben analysiert und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR)

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [21]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens dargestellt (*Best Overall Response*, BOR).

ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (*Complete Response*, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (*Partial Response*, PR) pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Für Patienten, welche die Behandlung nach einer Progression fortführten, wurde BOR auf Basis aller Messpunkte, bis zum Zeitpunkt der initialen nach RECIST v1.1 definierten Progression, bestimmt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Endpunkte der Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) und Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G, FKSI und EQ-5D)

Für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität werden jeweils verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (auf Basis validierter MID)

Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens die MID verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analysen gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein.

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Eine klinisch relevante Progression krankheitsbezogener Symptome ist definiert als ein Abfall des FKSI-DRS-Summenwertes um 2 bis 3 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Dieser Wert basiert auf der von Cella et al. berechneten *Minimal Important Difference* (MID) [9]. Eine Verschlechterung des FKSI-DRS um 3 Punkte wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Nierenzellkarzinom durch den G-BA als klinisch relevante Änderung anerkannt [23-25].

Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für onkologische Indikationen wurde eine Verschlechterung um 7 bis 10 auf der VAS als klinisch relevante Änderung definiert [26]. Dementsprechend wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bis 10 Punkte durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [24, 27].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G

Sowohl für die Subskalen als auch für den Gesamtscore des FACT-G wurden MID bestimmt. Als minimale klinisch relevante Verschlechterung für die Subskalen PWB, SWB, EWB und FWB wurde eine Verringerung um 2 bis 3 Punkte definiert [12, 28, 29]. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Veränderung um mindestens 2 Punkte als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [24, 30].

Für den FACT-G-Gesamtscore werden in der Literatur Veränderungen um 3 bis 10 Punkte als MID diskutiert [12, 28, 29, 31]. Eine Verringerung um 5 Punkte wurde in verschiedenen vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [24, 30]. Die Studie von Cella et al. 2002, in der die MID für Verschlechterung und Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich untersucht wurden, kommt zu dem Schluss, dass für eine Verschlechterung der Lebensqualität die minimale relevante Änderung 8 bis 10 Punkte beträgt [28]. Auch diese MID wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertung als klinisch relevant anerkannt und zur Bewertung herangezogen [32].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI

Für den Gesamtwert des FKSI-15 wurde eine MID von 3 bis 5 Punkten definiert [15]. Für den FKSI-19 wurde bislang keine MID bestimmt.

Als eine weitere Sensitivitätsanalyse zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI wird die Änderung des FKSI-19-Gesamtscores über den Beobachtungszeitraum insgesamt mittels MMRM dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Als minimale klinisch relevante Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten wurde ein Abfall des EQ-5D um 0,08 für den EQ-5D-Index-Wert (UK Scores) definiert [26]. Diese MID gilt für die verschiedenen untersuchten Krebsarten, darunter auch Nierenkrebs, und gleicht zudem den berechneten MIDs anderer in der Literatur publizierter Krankheitsbilder [26].

Zeitlicher Verlauf der Änderung (ANCOVA-Modell)

Als weitere Sensitivitätsanalyse wird jeweils die mittlere Änderung gegenüber dem Studienbeginn pro Erhebungszeitpunkt mit einem ANCOVA-Modell mit dem Baseline-Wert als Kovariate bestimmt. Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden grafisch in Form des zeitlichen Verlaufs der jeweiligen mittleren Änderung inklusive Standardfehler für Nivolumab+Ipilimumab und Sunitinib dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für Endpunkte zur Verträglichkeit

Ergänzend zur Hauptanalyse werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbrüche wegen UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, dargestellt. Die Auswertung erfolgt inklusive der Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen.

Diese Analyse stellt die a priori geplante Auswertung der UE in der Studie CA209-214 dar.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patienten mit SUE

Für die Patienten, die im Laufe der Studie ein SUE erlitten, wird die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI dargestellt (Auswertung mittels MMRM, siehe Hauptanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität).

Zusatzanalyse 2: Bestes Ansprechen (BOR) und anhaltendes Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Das BOR und der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen (siehe Zusatzanalyse 2 zum Gesamtüberleben) werden für die Patienten analysiert, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten. Dabei werden UE, die zum Abbruch führten, ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung berücksichtigt.

Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Zusatzanalyse 3: Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen wichtigen Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit

der Therapie dar und werden daher von BMS als wichtige Zusatzanalyse zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils angesehen.

Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Zusatzanalysen 4: Spezifische und spezifische immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (imUE)

Immunonkologika rufen aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (imUE) hervor. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und Ipilimumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in den Studien besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation. Daher sieht BMS diese Analyse als wichtige Zusatzanalyse an.

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

1. UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden

2. UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) bedürfen

3. UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können

4. UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Basierend auf diesen Prinzipien und auf Erfahrungen aus Studien mit Nivolumab wurden folgende UE-Kategorien als spezifische UE definiert: endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, pulmonale UE, UE der Nieren, UE der Haut, Hypersensitivität und Infusionsreaktionen [33]. Um die UE von spezifischem klinischen Interesse weiter zu charakterisieren, wurde eine Auswertung spezifischer immunvermittelter UE (imUE) vorgenommen. Dabei wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines spezifischen UE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu spezifischen UE und imUE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE in Analogie zur Hauptanalyse der unerwünschten Ereignisse. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Zusatzanalysen 5 bis 7: Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE

Der Vollständigkeit halber werden in Anhang 4-G die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 5), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 6) und Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 7) auf Ebene der PT dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen und fasst zusammen, welche Analysen a priori geplant waren und welche Analysen post hoc durchgeführt wurden. Die aufgelisteten Subgruppenanalysen wurden für die Gesamtpopulation (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil) durchgeführt, da

diese die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens ist. Ergänzend wurden die Subgruppenanalysen auch für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) sowie Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) durchgeführt und im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-4: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-214)

Subgruppen-merkmal	**Kategoriale Operationalisierung[(1)]**	**Endpunkte Mortalität**	**Endpunkte Morbidität**	**Endpunkte Lebens-qualität**	**Endpunkte Verträglich-keit**
Alters-kategorisierung I	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre	post hoc	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[(2)]
Alters-kategorisierung II	• < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
Alters-kategorisierung III	• < 65 Jahre • ≥ 65 bis < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[(2)]
Geschlecht	• Männer • Frauen	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[(2)]
Ethnie	• Weiß • Schwarz/afro-amerikanisch • Asiatisch • Andere	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Region	• USA • Kanada und West- und Nord-Europa • Rest der Welt	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[(2)]
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	• < 90 % • ≥ 90 5	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
IMDC-Prognosescore[(3)]	• 0 • 1–2 • ≥ 3	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Vorherige (neo-)adjuvante Therapie	• ja • nein	a priori	-[(4)]	-[(4)]	-[(4)]
Vorherige Nephrektomie	• ja • nein	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Vorherige Radiotherapie	• ja • nein	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Zeit seit Erstdiagnose	• < 1 Jahr • ≥ 1 Jahr	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
LDH-Wert	• ≤ 1,5-fach ULN • > 1,5-fach ULN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc

Subgruppen-merkmal	Kategoriale Operationalisierung[(1)]	Endpunkte Mortalität	Endpunkte Morbidität	Endpunkte Lebens-qualität	Endpunkte Verträglich-keit
Hämoglobin-Wert	• < LLN • ≥ LLN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Korrigierter Serumkalzium-Wert	• ≤ 10 mg/dl • > 10 mg/dl	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Alkalische Phosphatase	• < ULN • ≥ ULN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status I	• ≥ 1 % • < 1 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status II	• ≥ 5 % • < 5 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status III	• ≥ 10 % • < 10 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; LLN = *Lower Limit of Normal* (untere Grenze des Normbereichs); PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) Die Trennpunkte der Subgruppen waren a priori im Studienprotokoll definiert und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

(2) A priori waren rein deskriptive Subgruppenauswertungen für unerwünschte Ereignisse geplant (jegliche UE und Arzneimittelnebenwirkungen, die jeweils bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten).

(3) Für die Subgruppenanalyse wurden die Angaben zum IMDC-Prognosescore gemäß CRF verwendet (siehe auch Erläuterung zur Dokumentation des IMDC-Score gemäß IVRS und CRF in Abschnitt 4.3.1.2.1, Tabelle 4-11).

(4) Keine Analyse aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (Patienten mit vorheriger (neo-)adjuvanter Therapie in der Gesamtpopulation: n = 5)

Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Basis der CRF-Daten.

Ereigniszeitanalysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren die Stratifizierungsfaktoren (IMDC-Score zu Baseline und Region) sowie der Ausgangswert. Der

Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert.

Darstellung der Ergebnisse

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen [8]. Wurden nach dieser Methodik zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedliche Effekte ($p < 0,05$) ermittelt, werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene aufgeführt und bewertet. Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [8].

Interpretation der Subgruppenanalysen

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei post-hoc-Analysen zu bewerten. Im Allgemeinen werden Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend betrachtet und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese. Es ist problematisch, aus Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung abzuleiten. Zum einen sinkt durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests. Zum anderen kann durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist.

Ein weiteres Problem ist, dass bei Subgruppenanalysen prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird. Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind, d. h. die Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt. Somit sind allein aufgrund der Vielzahl an Analysen eine Reihe von positiven Interaktionstests vermutlich als Zufallsergebnisse zu interpretieren.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen. Eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus Subgruppenanalysen erfolgt aus diesen Gründen nicht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[9]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[10], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[11] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[12], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[14].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[9] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[10] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[11] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[12] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[13] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[14] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Mit der Studie CA209-214 steht direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Nivolumab+Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Somit werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CA209-214 (CheckMate 214, NCT02231749)	ja	ja	laufend[(1)]	10/2014 – 09/2017 *Follow-up* voraussichtlich bis 09/2019	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg Sunitinib 50 mg
CA209-800 (CheckMate 800, NCT03029780)	nein	ja	laufend	02/2017 – 11/2017 (primärer EP) bzw. 02/2021	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Ipilimumab (alternative Applikationsschemata)
CA018-005 (FRACTION-RCC, NCT02996110)	nein	ja	laufend	01/2017 – 01/2022	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Relatlimab Nivolumab + BMS-986205
SUNNIFORECAST (NCT03075423)	nein	nein[(2)]	laufend	11/2017 – 12/2021 (primärer EP) bzw. 12/2022	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg gefolgt von Nivolumab 240 mg Standard Of Care
PRISM (ISRCTN95351638)	nein	nein[(2)]	laufend	seit 01/2018	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Ipilimumab (alternative Applikationsschemata)
BIONIKK (NCT02960906)	nein	nein[(2)]	laufend	05/2017 – 05/2020	Nivolumab Nivolumab + Ipilimumab Pazopanib oder Sunitinib

DMC = *Data Monitoring Committee*; EP = Endpunkt

(1) Die Studie wurde im Anschluss an die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben auf Empfehlung des DMC vorzeitig beendet. Das *Follow-up* läuft voraussichtlich noch bis September 2019.

(2) Bei den Studien SUNNIFORECAST, PRISM und BIONIKK handelt sich um IIT (*Investigator-Initiated Trial*), bei denen BMS lediglich durch die Bereitstellung der Prüfinterventionen finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus ist BMS in keiner Weise an der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studien beteiligt.

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

Die Informationen in Tabelle 4-5 geben den Stand vom 13.11.2018 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CA209-800	• A3: Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. • A6: Es ist keine Ergebnispublikation verfügbar, da es sich um eine laufende Studie handelt.
CA018-005	• A3: Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. • A6: Es ist keine Ergebnispublikation verfügbar, da es sich um eine laufende Studie handelt.
SUNNIFORECAST	• A6: Es ist keine Ergebnispublikation verfügbar, da es sich um eine laufende Studie handelt.
PRISM	• A3: Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. • A6: Es ist keine Ergebnispublikation verfügbar, da es sich um eine laufende Studie handelt.
BIONIKK	• A6: Es ist keine Ergebnispublikation verfügbar, da es sich um eine laufende Studie handelt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

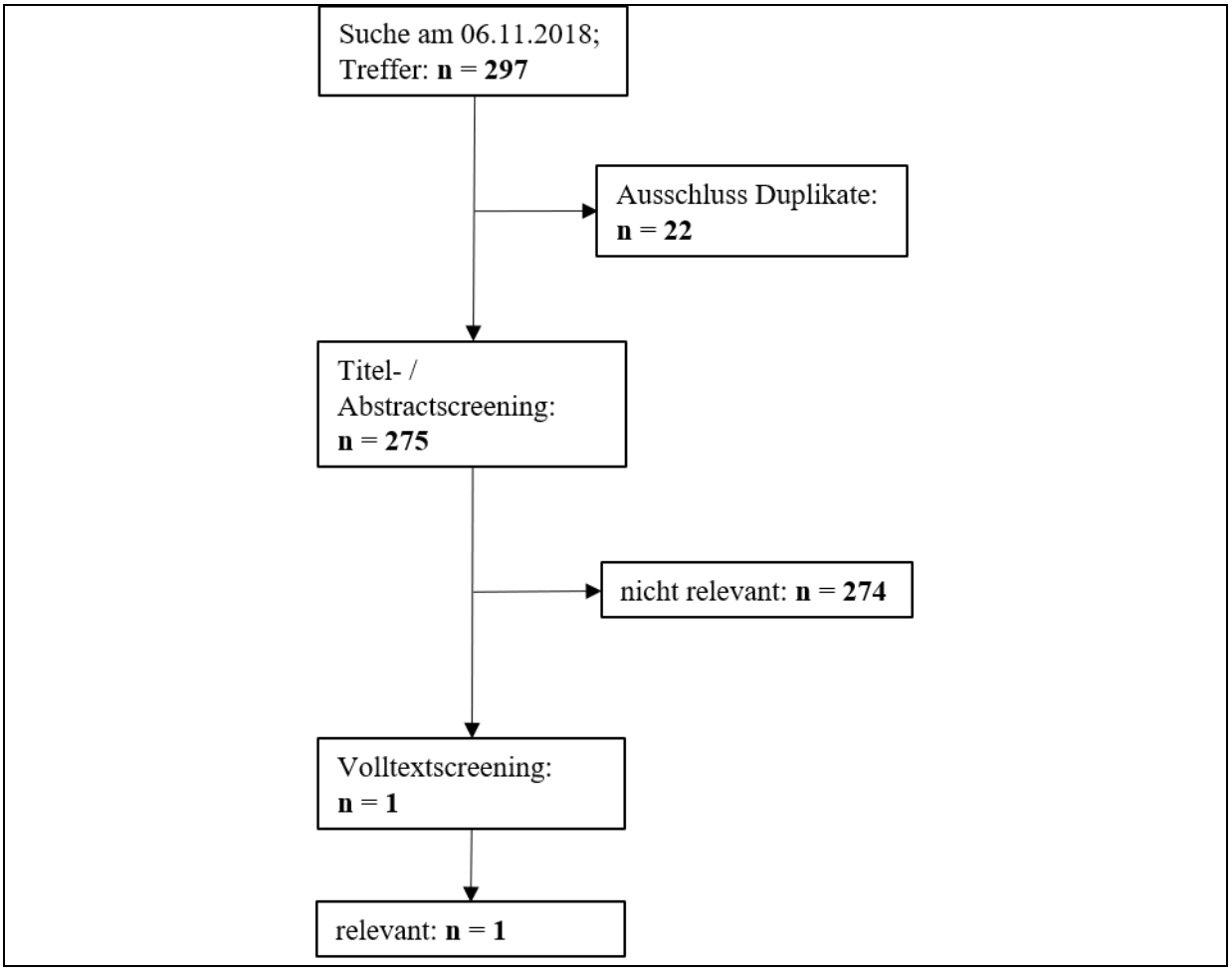


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 06.11.2018. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 297 Treffer, davon waren 22 Dubletten. Die verbleibenden 275 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die Studie CA209-214 wurde als relevante Studie identifiziert, die übrigen Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-3).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CA209-214	clinicaltrials.gov [34] EUCTR [35] ICTRP [36] PharmNet.Bund [37]	ja	ja	laufend(1)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. (1) Die Studie wurde im Anschluss an die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben auf Empfehlung des DMC vorzeitig beendet. Das *Follow-up* läuft voraussichtlich noch bis September 2019.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern wurde vom 12. bis 13.11.2018 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 203 Treffer. Davon wurde die Studie CA209-214 als relevant eingeschlossen, alle übrigen Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie Sunitinib						
CA209-214	ja	ja	nein	ja [33, 38]	ja [34-37]	ja [39]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-214	RCT, offen, parallel, Phase III	Erwachsene mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom	*Nivolumab+Ipilimumab* (n = 550) - relevante Population gemäß Zulassung: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (n = 425) *Sunitinib* (n = 546) - relevante Population gemäß Zulassung: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (n = 422)	Behandlungsdauer: *Nivolumab+Ipilimumab*: - 7,39 Monate (median) für die relevante Population gemäß Zulassung *Sunitinib*: - 6,09 Monate (median) für die relevante Population gemäß Zulassung Beobachtungsdauer: *Nivolumab+Ipilimumab*: - 32,20 Monate (median) für die relevante Population gemäß Zulassung *Sunitinib*: - 23,84 Monate (median) für die relevante Population gemäß Zulassung *Follow-up* UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitte: 11.10.2016 – 1. Analyse ORR 07.08.2017 – 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben und finale Analyse	174 Zentren in 28 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA seit 10/2014 (die Studie wurde auf Basis der 1.	Co-primäre EP: Gesamtüberleben PFS ORR Patientenrelevante sekundäre EP: Verträglichkeit (UE) Patientenrelevante explorative EP: Krankheitsbedingte Morbidität und Lebensqualität gemäß FKSI-19 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G, EQ-5D)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				ORR und PFS → die Studie wurde im September 2017 auf Basis der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vorzeitig beendet, der *Follow-up* läuft 01.03.2018 – Auswertung zum Gesamtüberleben (Anforderung der Zulassungsbehörden) 06.08.2018 – 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben Nachbeobachtung Gesamtüberleben: bis zu 5 Jahre nach erster Analyse des Gesamtüberlebens	Interimsanalyse zum Gesamt-überleben vorzeitig beendet, der *Follow-up* läuft)	

EP = Endpunkt; EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; ORR = *Objective Response Rate* (objektive Ansprechrate); PFS = *Progression-Free Survival* (progresionsfreies Überleben); RCT = *Randomized Controlled Trial*; UE = Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Intervention	Komparator
CA209-214	- 3 mg/kg KG Nivolumab i.v. und 1 mg/kg KG Ipilimumab i.v. alle drei Wochen für 4 Zyklen - anschließend 3 mg/kg KG Nivolumab i.v. alle zwei Wochen	- 50 mg Sunitinib oral täglich (kontinuierliche Zyklen aus vier Wochen Einnahme mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen) - Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten sowie Dosiseskalationen waren gemäß Fachinformation möglich
i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht		

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

Studie CA209-214	**Gesamtpopulation[(1)]**		**Teilpopulation a[(1)]**		**Teilpopulation b[(1)]**	
Populations-charakteristika	**Nivo+Ipi N = 425**	**Sunitinib N = 422**	**Nivo+Ipi N = 334**	**Sunitinib N = 333**	**Nivo+Ipi N = 91**	**Sunitinib N = 89**
Alter [Jahre]						
Mittelwert	60,9	60,1	61,0	60,0	60,5	60,3
Median	62,0	61,0	62,0	61,0	62,0	61,0
Min; Max	26; 85	21; 85	26; 85	21; 85	39; 80	31; 82
Standardabweichung	09,81	10,48	09,96	10,47	09,31	10,59
Altersgruppe [n (%)]						
< 65	265 (62,4)	259 (61,4)	206 (61,7)	205 (61,6)	59 (64,8)	54 (60,7)
≥ 65 bis < 75 Jahre	125 (29,4)	133 (31,5)	101 (30,2)	105 (31,5)	24 (26,4)	28 (31,5)
≥ 75	35 (8,2)	30 (7,1)	27 (8,1)	23 (6,9)	8 (8,8)	7 (7,9)
Geschlecht [n (%)]						
Männlich	314 (73,9)	301 (71,3)	246 (73,7)	243 (73,0)	68 (74,7)	58 (65,2)
Weiblich	111 (26,1)	121 (28,7)	88 (26,3)	90 (27,0)	23 (25,3)	31 (34,8)
Ethnie [n (%)]						
Weiß	369 (86,8)	368 (87,2)	290 (86,8)	290 (87,1)	79 (86,8)	78 (87,6)
Schwarz/afroamerik.	7 (1,6)	6 (1,4)	5 (1,5)	4 (1,2)	2 (2,2)	2 (2,2)
Asiatisch	38 (8,9)	39 (9,2)	30 (9,0)	33 (9,9)	8 (8,8)	6 (6,7)
Andere	10 (2,4)	9 (2,1)	9 (2,7)	6 (1,8)	1 (1,1)	3 (3,4)
Nicht berichtet	1 (0,2)	0	0	0	1 (1,1)	0

Studie CA209-214	**Gesamtpopulation[(1)]**		**Teilpopulation a[(1)]**		**Teilpopulation b[(1)]**	
Populations-charakteristika	**Nivo+Ipi N = 425**	**Sunitinib N = 422**	**Nivo+Ipi N = 334**	**Sunitinib N = 333**	**Nivo+Ipi N = 91**	**Sunitinib N = 89**
Region gemäß IVRS [n (%)]						
USA	112 (26,4)	111 (26,3)	86 (25,7)	85 (25,5)	26 (28,6)	26 (29,2)
Kanada/Westeuropa/ Nordeuropa	148 (34,8)	146 (34,6)	119 (35,6)	118 (35,4)	29 (31,9)	28 (31,5)
Rest der Welt	165 (38,8)	165 (39,1)	129 (38,6)	130 (39,0)	36 (39,6)	35 (39,3)
Karnofsky-Performance-Status [n (%)]						
100	166 (39,1)	152 (36,0)	150 (44,9)	142 (42,6)	16 (17,6)	10 (11,2)
90	129 (30,4)	134 (31,8)	103 (30,8)	109 (32,7)	26 (28,6)	25 (28,1)
80	76 (17,9)	85 (20,1)	50 (15,0)	55 (16,5)	26 (28,6)	30 (33,7)
70	53 (12,5)	50 (11,8)	31 (9,3)	27 (8,1)	22 (24,2)	23 (25,8)
< 70	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)
IMDC-Score gemäß CRF[(2)] [n (%)]						
Günstig (0)	9 (2,1)	8 (1,9)	9 (2,7)	8 (2,4)	0	0
Intermediär (1-2)	314 (73,9)	317 (75,1)	313 (93,7)	313 (94,0)	1 (1,1)	4 (4,5)
Ungünstig (3-6)	102 (24,0)	97 (23,0)	12 (3,6)	12 (3,6)	90 (98,9)	85 (95,5)
Vorherige (neo-)adjuvante Therapie [n (%)]						
ja	3 (0,7)	2 (0,5)	3 (0,9)	1 (0,3)	0	1 (1,1)
nein	422 (99,3)	420 (99,5)	331 (99,1)	332 (99,7)	91 (100,0)	88 (98,9)
Vorherige Nephrektomie [n (%)]						
ja	341 (80,2)	319 (75,6)	284 (85,0)	262 (78,7)	57 (62,6)	57 (64,0)
nein	84 (19,8)	103 (24,4)	50 (15,0)	71 (21,3)	34 (37,4)	32 (36,0)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]						
ja	52 (12,2)	52 (12,3)	41 (12,3)	39 (11,7)	11 (12,1)	13 (14,6)
nein	373 (87,8)	370 (87,7)	293 (87,7)	294 (88,3)	80 (87,9)	76 (85,4)
Zeit seit Erstdiagnose [n (%)]						
< 1 Jahr	294 (69,2)	296 (70,1)	214 (64,1)	219 (65,8)	80 (87,9)	77 (86,5)
≥ 1 Jahr	131 (30,8)	126 (29,9)	120 (35,9)	114 (34,2)	11 (12,1)	12 (13,5)
LDH-Wert [n (%)]						
≤ 1,5 x ULN	393 (92,5)	394 (93,4)	313 (93,7)	319 (95,8)	80 (87,9)	75 (84,3)
> 1,5 x ULN	25 (5,9)	20 (4,7)	16 (4,8)	9 (2,7)	9 (9,9)	11 (12,4)
Nicht berichtet	7 (1,6)	8 (1,9)	5 (1,5)	5 (1,5)	2 (2,2)	3 (3,4)

Studie CA209-214	**Gesamtpopulation[(1)]**		**Teilpopulation a[(1)]**		**Teilpopulation b[(1)]**	
Populations-charakteristika	**Nivo+Ipi N = 425**	**Sunitinib N = 422**	**Nivo+Ipi N = 334**	**Sunitinib N = 333**	**Nivo+Ipi N = 91**	**Sunitinib N = 89**
Hämoglobin-Wert [n (%)]						
< LLN	223 (52,5)	242 (57,3)	140 (41,9)	168 (50,5)	83 (91,2)	74 (83,1)
≥ LLN	199 (46,8)	172 (40,8)	192 (57,5)	160 (48,0)	7 (7,7)	12 (13,5)
Nicht berichtet	3 (0,7)	8 (1,9)	2 (0,6)	5 (1,5)	1 (1,1)	3 (3,4)
korrigierter Serumkalzium-Spiegel [n (%)]						
≤ 10 mg/dl	63 (14,8)	61 (14,5)	52 (15,6)	51 (15,3)	11 (12,1)	10 (11,2)
> 10 mg/dl	9 (2,1)	18 (4,3)	5 (1,5)	8 (2,4)	4 (4,4)	10 (11,2)
Nicht berichtet[(3)]	353 (83,1)	343 (81,3)	277 (82,9)	274 (82,3)	76 (83,5)	69 (77,5)
Alkalische Phosphatase [n (%)]						
< ULN	333 (78,4)	309 (73,2)	283 (84,7)	262 (78,7)	50 (54,9)	47 (52,8)
≥ ULN	89 (20,9)	102 (24,2)	49 (14,7)	63 (18,9)	40 (44,0)	39 (43,8)
Nicht berichtet	3 (0,7)	11 (2,6)	2 (0,6)	8 (2,4)	1 (1,1)	3 (3,4)
PD-L1-Status [n (%)]						
0 bis < 1 %	284 (66,8)	278 (65,9)	228 (68,3)	228 (68,5)	56 (61,5)	50 (56,2)
1 % bis < 5 %	37 (8,7)	34 (8,1)	33 (9,9)	26 (7,8)	4 (4,4)	8 (9,0)
5 % bis < 10 %	8 (1,9)	10 (2,4)	6 (1,8)	6 (1,8)	2 (2,2)	4 (4,5)
≥ 10 %	55 (12,9)	70 (16,6)	37 (11,1)	50 (15,0)	18 (19,8)	20 (22,5)
Nicht berichtet	41 (9,6)	30 (7,1)	30 (9,0)	23 (6,9)	11 (12,1)	7 (7,9)
Gewicht [kg]						
Mittelwert	81,52	81,16	82,91	83,23	76,43	73,42
Median	80,00	80,00	81,00	82,80	76,00	72,15
Min; Max	43,4; 154,7	34,9, 168,8	47,5; 154,7	34,9; 161,5	43,4; 133,8	45,0; 168,8
Standardabweichung	18,686	20,003	18,647	20,046	18,031	17,925

CRF = *Case Report Form*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KPS = Karnofsky Performance Status; LDH = Laktatdehydrogenase; LLN = *Lower Limit of Normal* (untere Grenze des Normbereichs); N = Anzahl der randomisierten Patienten; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil; Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil; Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

(2) Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Subgruppenanalysen wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.

(3) Alle Risikofaktoren des IMDC-Scores, inklusive des korrigierten Serumkalzium-Werts, mussten bei Randomisierung bekannt sein, um die Stratifizierung nach IMDC-Score vornehmen zu können. Im IVRS wurde jedoch nur die Anzahl der vorliegenden IMDC-Risikofaktoren angegeben. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Spiegels musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch der hohe Anteil Patienten mit fehlenden Serumkalzium-Werten zu erklären ist.

Tabelle 4-12: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CA209-214	**Gesamtpopulation[(1)]**		**Teilpopulation a[(1)]**		**Teilpopulation b[(1)]**	
	Nivo+Ipi N = 423	**Sunitinib N = 416**	**Nivo+Ipi N = 333**	**Sunitinib N = 329**	**Nivo+Ipi N = 90**	**Sunitinib N = 87**
Behandlungsdauer [Monate]						
Min; Max	0,0; 41,2[(2)]	0,0; 39,1[(2)]	0,0; 41,2[(2)]	0,0; 39,1[(2)]	0,0; 40,5[(2)]	0,3; 35,5[(2)]
Median[(3)] [95 % KI]	7,39 [5,72; 8,38]	6,09 [5,09; 6,67]	7,85 [6,44; 9,23]	6,70 [6,01; 7,85]	5,11 [2,56; 7,39]	3,55 [2,30; 4,83]
Beobachtungsdauer [Monate]						
Min; Max	0,0; 43,2	0,6; 43,5	0,0; 43,2	0,6; 43,2	0,5; 40,5	1,2; 43,5
Median	32,20	23,84	32,72	29,37	20,80	8,77
Standardabweichung	12,499	13,190	11,967	12,510	13,089	12,589

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten

(1) Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil; Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil; Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

(2) Zensierte Beobachtung

(3) Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie CA209-214

Studienziel

Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *objective response rate*), des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) sowie des Gesamtüberlebens unter Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Studiendesign

Bei der Studie CA209-214 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Intervention und Komparator

Patienten im Interventionsarm der Studie CA209-214 erhielten Nivolumab+Ipilimumab in folgenden Dosierungen: 3 mg/kg Nivolumab intravenös gefolgt von 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle drei Wochen für vier Zyklen, anschließend 3 mg/kg Nivolumab intravenös alle

zwei Wochen. Patienten im Kontrollarm der Studie erhielten kontinuierlich 50 mg Sunitinib oral täglich über einen Zeitraum von vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Patienten beider Behandlungsgruppen war es erlaubt, die Studienmedikation auch nach Krankheitsprogression fortzuführen, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie umfasste erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom, die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben. Die Erkrankung sollte entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Patienten jeglicher Risikoprognose wurden eingeschlossen. Die primäre Analysepopulation waren Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Randomisierung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC-Prognosescore gemäß IVRS (Anzahl der Prognosefaktoren 0 / 1-2 / 3-6) und Region (USA / Kanada, West- und Nordeuropa / Rest).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben war nach etwa 370 Todesfällen geplant, der Datenschnitt fand am 07.08.2017 statt. Die Studie wurde nach dieser Interimsanalyse zum Gesamtüberleben auf Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) am 06.09.2017 vorzeitig beendet. Eine zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben war nach etwa 479 Todesfällen geplant. Der Datenschnitt für diese Analyse fand am 06.08.2018 statt. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist vorgesehen, wenn mindestens 639 Todesfälle aufgetreten sind. Im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens wurde am 01.03.2018 ein weiterer, nicht a priori geplanter Datenschnitt zum Gesamtüberleben durchgeführt.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den aktuellsten Datenschnitt vom 06.08.2018.

In Tabelle 4-12 sind die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die verschiedenen im Dossier dargestellten Patientenpopulationen angegeben. In der Gesamtpopulation (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil) betrug die Behandlungsdauer mit Nivolumab+Ipilimumab median 7,39 Monate gegenüber 6,09 Monaten unter Sunitinib und die mediane Beobachtungsdauer betrug 32,20 Monate unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 23,84 Monate unter Sunitinib. Bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilpopulation a) waren die Behandlungs- und Beobachtungsdauern mit denen der Gesamtpopulation in etwa vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilpopulation b) zeigten sich

hingegen kürzere mediane Behandlungsdauern (5,11 Monate unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 3,55 Monate unter Sunitinib) und kürzere mediane Beobachtungsdauern (20,80 Monate unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 8,77 Monate unter Sunitinib) (siehe Tabelle 4-12).

Endpunkte

In der Studie CA209-214 wurden drei co-primäre Endpunkte untersucht:

- Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil
- PFS bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil
- ORR bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität und Lebensqualität gemäß FKSI-19
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D und FACT-G
- Verträglichkeit anhand von Art und Häufigkeit von UE

Patientencharakteristika

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie CA209-214 waren vergleichbar hinsichtlich der Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom typisch sind (siehe Tabelle 4-9).

Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab- bzw. Sunitinib-Gruppe waren im Durchschnitt 60,9 bzw. 60,1 Jahre alt und rund 73,9 % bzw. 71,3 % der Patienten waren männlich. Etwa ein Viertel der Patienten (26,4 % bzw. 26,3 %) kam aus den USA, während etwa ein Drittel der Patienten (34,8 % bzw. 34,6 %) aus Kanada sowie West- und Nordeuropa stammte. Die restlichen 38,8 % bzw. 39,1 % der Patienten kamen aus dem Rest der Welt. Der überwiegende Anteil der Patienten, nämlich 86,8 % bzw. 87,2 %, war der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet.

Etwa drei Viertel der Patienten wiesen zu Studienbeginn laut Dokumentation im CRF ein intermediäres Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf (73,9 % unter Nivolumab+Ipilimumab und 75,1 % unter Sunitinib), während bei 24,0 % bzw. 23,0 % der Patienten drei oder mehr Prognosefaktoren nach IMDC vorlagen und die Patienten somit ein ungünstiges Risikoprofil aufwiesen.[15] Die Verteilung der demografischen Merkmale in den beiden Teilpopulationen unterschied sich nicht von der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-9).

[15] Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten

Auch die weiteren Basischarakteristika, wie der Anteil der Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie, vorheriger Nephrektomie oder Radiotherapie, die Verteilung der Prognosefaktoren gemäß IMDC sowie der PD-L1-Status unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-9).

Ausgewertete Patientenpopulationen

All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)

Alle Patienten, welche einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Dies ist die primäre Analyse-Population für die Analyse der demographischen Daten, Populationscharakteristika sowie der Wirksamkeit.

All Treated Population (alle behandelten Patienten)

Alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis Nivolumab+Ipilimumab oder Sunitinib erhalten haben. Dies ist die primäre Analyse-Population für die Auswertung der Verträglichkeit.

Im Rahmen der Nutzenbewertung definierte Teilpopulationen:

Die im Dossier dargestellte **Gesamtpopulation** umfasst alle Patienten der Studie CA209-214 mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, d.h. alle Patienten, die von der Zulassungserweiterung für Nivolumab und Ipilimumab umfasst sind. Diese Population stellte auch die primäre Analysepopulation der Studie dar. Die Gesamtpopulation der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil wird im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich werden im Dossier Auswertungen für zwei Teilpopulationen vorgelegt: **Teilpopulation a** (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) und **Teilpopulation b** (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil). Diese entsprechen den vom G-BA definierten Teilanwendungsgebieten. Aus Sicht von BMS ist es jedoch sachgerecht, im Rahmen der Nutzenbewertung die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.1). Somit erfolgt die Darstellung der beiden Teilpopulationen lediglich ergänzend.

Übertagbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-214 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-214 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern, d.h. in West- und Nordeuropa, USA sowie Kanada, mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 61 % der Studienpopulation). Etwa 87 % der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-9).

Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Subgruppenanalysen wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit den Charakteristika von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Deutschland vergleichbar. Ein offenes, longitudinales, multizentrisches, klinisches Register für Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland (NCT00610012), in welchem Daten von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhoben werden, erfasste seit 2007 an über 100 Zentren (aktuell mehr als 280 Onkologen und Uro-Onkologen) Daten von 1.142 Patienten mit Nierenzellkarzinom (Datenstand: Mai 2014) [40]. Im Rahmen einer Zwischenanalyse zur Erfassung der Wirksamkeit von Erstlinien-Behandlungen wurden Patientencharakteristika zu Beginn der ersten Therapielinie erfasst. Die im Register erfassten Patienten waren im Median 69,5 Jahre alt und knapp 70 % waren männlich. Bei etwa 9 % der Register-Patienten bestand ein ungünstiges Risikoprofil gemäß MSKCC-Score. Es bestehen demnach keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten des deutschen RCC-Registers und der Studienpopulation hinsichtlich der Patientencharakteristika.

Des Weiteren entspricht Sunitinib, der Studienkomparator in CA209-214, den Empfehlungen der für Deutschland gültigen S3-Leitlinie [41]. Auch die Registerdaten zeigen, dass der Einsatz von Sunitinib mit dem Therapiestandard in Deutschland im Einklang steht (68 % der Register-Patienten erhalten einen Tyrosinkinase-Inhibitor als Erstlinientherapie) [40].

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-214	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS (Interactive Voice Response System) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität - Gesamtüberleben	Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index	Verträglichkeit (1)
CA209-214	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

(1) Dargestellt als jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT CA209-214

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Bei randomisierten Patienten ohne *Follow-up* wird die Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für den Vergleich der Zeit bis Event-Eintritt wurde ein zweiseitiger stratifizierter log-rank-Test durchgeführt (Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS). Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem *Intention-To-Treat*-Prinzip (ITT) ein. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Analyse mit Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn gemäß CRF ▪ Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards ▪ Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS als Kovariate ▪ Multivariate Analyse adjustiert nach *Baseline*-LDH-Wert und vorangegangener Nephrektomie **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß *Independent Radiology Review Committee* (IRRC) und gemäß Prüfarzt ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRRC und gemäß Prüfarzt

CRF = *Case Report Form*; HR = Hazard Ratio; ITT = *Intention To Treat*; IRRC = *Independent Radiology Review Committee*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = *Objective Response Rate* (Objektive Ansprechrate); OS = *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS = *Progression-Free Survival* (progressionsfreies Überleben)

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Sunitinib-Arm (Gesamtpopulation: 47 % vs. 61 %, Teilpopulation a: 48 % vs. 64 %, Teilpopulation b: 44 % vs. 49 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen war in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-17 bis Tabelle 4-19). Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-17: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Gesamtpopulation)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 425[(1)]**	**Sunitinib N = 422[(1)]**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit Folgetherapien[(2)]	230 (54,1)	275 (65,2)
Nachfolgende Bestrahlung	55 (12,9)	55 (13,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	26 (6,1)	22 (5,2)
Nachfolgende systemische Therapie	201 (47,3)	257 (60,9)
▪ ALK/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	1 (0,2)	0
o Erlotinib	1 (0,2)	0
▪ Anti-CTLA-4-Antikörper	1 (0,2)	7 (1,7)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 425[(1)]**	**Sunitinib N = 422[(1)]**
o Ipilimumab	1 (0,2)	6 (1,4)
o Prüfpräparat	0	1 (0,2)
▪ Anti-PD-1-Antikörper	22 (5,2)	147 (34,8)
o Nivolumab	19 (4,5)	143 (33,9)
o Pembrolizumab	3 (0,7)	6 (1,4)
▪ Anti-PD-L1-Antikörper	1 (0,2)	1 (0,2)
o Atezolizumab	1 (0,2)	1 (0,2)
▪ Andere Immuntherapie	11 (2,6)	18 (4,3)
o Interferon	5 (1,2)	4 (0,9)
o Interferon alfa	0	2 (0,5)
o Interleukin	0	3 (0,7)
o Immuntherapie Prüfpräparat	6 (1,4)	10 (2,4)
▪ Andere systemische Therapien	197 (46,4)	196 (46,4)
o Aflibercept	0	1 (0,2)
o Axitinib	68 (16,0)	92 (21,8)
o Bevacizumab	9 (2,1)	8 (1,9)
o Cabozantinib	44 (10,4)	40 (9,5)
o Capecitabin	0	2 (0,5)
o Cyclophosphamid	0	1 (0,2)
o Doxorubicin	1 (0,2)	2 (0,5)
o Doxorubicin liposomal	1 (0,2)	0
o Everolimus	34 (8,0)	46 (10,9)
o Gemcitabin	3 (0,7)	4 (0,9)
o Infliximab	0	1 (0,2)
o Lenvatinib	11 (2,6)	6 (1,4)
o Pazopanib	71 (16,7)	24 (5,7)
o Sorafenib	11 (2,6)	6 (1,4)
o Sunitinib	94 (22,1)	41 (9,7)
o Tegafur/Uracil	0	1 (0,2)
o Temsirolimus	3 (0,7)	4 (0,9)
o Vorinostat	0	1 (0,2)
▪ Andere Prüfpräparate	8 (1,9)	24 (5,7)
o Antineoplastische Prüfpräparate	7 (1,6)	24 (5,7)
o Radium-223	1 (0,2)	0
▪ Weitere Therapien	1 (0,2)	2 (0,5)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 425(1)**	**Sunitinib N = 422(1)**
o Candesartan	0	1 (0,2)
o Cimetidin	0	1 (0,2)
o Denosumab	0	1 (0,2)
o Mefloxicam	0	1 (0,2)
o Selenium	1 (0,2)	0

CTLA-4 = *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein* 4; ITT = *Intention to treat*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; PD-1 = *Programmed Death*-1; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) Alle randomisierten Patienten der Gesamtpopulation (ITT).
(2) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung).

Tabelle 4-18: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 334(1)**	**Sunitinib N = 333(1)**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit Folgetherapien(2)	180 (53,9)	227 (68,2)
Nachfolgende Bestrahlung	44 (13,2)	43 (12,9)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	18 (5,4)	19 (5,7)
Nachfolgende systemische Therapie	161 (48,2)	213 (64,0)
▪ ALK/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	0	0
▪ Anti-CTLA-4-Antikörper	0	6 (1,8)
o Ipilimumab	0	5 (1,5)
o Prüfpräparat	0	1 (0,3)
▪ Anti-PD-1-Antikörper	16 (4,8)	124 (37,2)
o Nivolumab	14 (4,2)	120 (36,0)
o Pembrolizumab	2 (0,6)	5 (1,5)
▪ Anti-PD-L1-Antikörper	0	1 (0,3)
o Atezolizumab	0	1 (0,3)
▪ Andere Immuntherapie	9 (2,7)	17 (5,1)
o Interferon	4 (1,2)	4 (1,2)
o Interferon alfa	0	2 (0,6)
o Interleukin	0	3 (0,9)
o Immuntherapie Prüfpräparat	5 (1,5)	9 (2,7)
▪ Andere systemische Therapien	158 (47,3)	163 (48,9)
o Aflibercept	0	1 (0,3)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 334(1)**	**Sunitinib N = 333(1)**
o Axitinib	57 (17,1)	75 (22,5)
o Bevacizumab	5 (1,5)	6 (1,8)
o Cabozantinib	39 (11,7)	35 (10,5)
o Cyclophosphamid	0	1 (0,3)
o Doxorubicin	1 (0,3)	2 (0,6)
o Doxorubicin liposomal	1 (0,3)	0
o Everolimus	29 (8,7)	36 (10,8)
o Gemcitabin	2 (0,6)	2 (0,6)
o Infliximab	0	1 (0,3)
o Lenvatinib	10 (3,0)	6 (1,8)
o Pazopanib	53 (15,9)	21 (6,3)
o Sorafenib	8 (2,4)	6 (1,8)
o Sunitinib	79 (23,7)	35 (10,5)
o Tegafur/Uracil	0	1 (0,3)
o Temsirolimus	1 (0,3)	2 (0,6)
o Vorinostat	0	1 (0,3)
▪ Andere Prüfpräparate	6 (1,8)	19 (5,7)
o Antineoplastische Prüfpräparate	6 (1,8)	19 (5,7)
▪ Weitere Therapien	0	2 (0,6)
o Candesartan	0	1 (0,3)
o Cimetidin	0	1 (0,3)
o Denosumab	0	1 (0,3)
o Mefloxicam	0	1 (0,3)

CTLA-4 = *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein* 4; ITT = *Intention to treat*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; PD-1 = *Programmed Death*-1; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) Alle randomisierten Patienten der Teilpopulation a (ITT).
(2) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung).

Tabelle 4-19: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-214 (Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 91(1)**	**Sunitinib N = 89(1)**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit Folgetherapien(2)	50 (54,9)	48 (53,9)
Nachfolgende Bestrahlung	11 (12,1)	12 (13,5)

Folgetherapie	**Nivolumab+Ipilimumab N = 91(1)**	**Sunitinib N = 89(1)**
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	8 (8,8)	3 (3,4)
Nachfolgende systemische Therapie	40 (44,0)	44 (49,4)
▪ ALK/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	1 (1,1)	0
o Erlotinib	1 (1,1)	0
▪ Anti-CTLA-4-Antikörper	1 (1,1)	1 (1,1)
o Ipilimumab	1 (1,1)	1 (1,1)
▪ Anti-PD-1-Antikörper	6 (6,6)	23 (25,8)
o Nivolumab	5 (5,5)	23 (25,8)
o Pembrolizumab	1 (1,1)	1 (1,1)
▪ Anti-PD-L1-Antikörper	1 (1,1)	0
o Atezolizumab	1 (1,1)	0
▪ Andere Immuntherapie	2 (2,2)	1 (1,1)
o Interferon	1 (1,1)	0
o Immuntherapie Prüfpräparat	1 (1,1)	1 (1,1)
▪ Andere systemische Therapien	39 (42,9)	33 (37,1)
o Axitinib	11 (12,1)	17 (19,1)
o Bevacizumab	4 (4,4)	2 (2,2)
o Cabozantinib	5 (5,5)	5 (5,6)
o Capecitabin	0	2 (2,2)
o Everolimus	5 (5,5)	10 (11,2)
o Gemcitabin	1 (1,1)	2 (2,2)
o Lenvatinib	1 (1,1)	0
o Pazopanib	18 (19,8)	3 (3,4)
o Sorafenib	3 (3,3)	0
o Sunitinib	15 (16,5)	6 (6,7)
o Temsirolimus	2 (2,2)	2 (2,2)
▪ Andere Prüfpräparate	2 (2,2)	5 (5,6)
o Antineoplastische Prüfpräparate	1 (1,1)	5 (5,6)
o Radium-223	1 (1,1)	0
▪ Weitere Therapien	1 (1,1)	0
o Selenium	1 (1,1)	0

CTLA-4 = *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein* 4; ITT = *Intention to treat*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; PD-1 = *Programmed Death*-1; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) Alle randomisierten Patienten der Teilpopulation b (ITT).
(2) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung).

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214

Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)									
425	182 (42,8)	243 (57,2)	N.A. [35,55; N.A.]	422	227 (53,8)	195 (46,2)	26,64 [22,08; 33,38]	0,660 [0,542; 0,804]	< 0,0001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)									
334	124 (37,1)	210 (62,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	159 (47,7)	174 (52,3)	34,83 [28,62; N.A.]	0,697 [0,551; 0,882]	0,0025
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)									
91	58 (63,7)	33 (36,3)	21,45 [15,08; 27,33]	89	68 (76,4)	21 (23,6)	9,72 [6,24; 14,32]	0,582 [0,407; 0,833]	0,0028

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], p < 0,0001) (siehe Tabelle 4-20). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab+Ipilimumab um etwa 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit wurde in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95 %-KI wurde mit 35,55 Monaten bestimmt (siehe Tabelle 4-20). Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 26,64 Monate [95 %-KI: 22,08; 33,38]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib um mindestens neun Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilpopulation a) als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilpopulation b) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,697 [95 %-KI: 0,551; 0,882], p = 0,0025; Teilpopulation b: HR = 0,582 [95 %-KI: 0,407; 0,833], p = 0,0028) (siehe Tabelle 4-20). In Teilpopulation a wurde die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit dem Datenschnitt vom 06.08.2018 noch nicht erreicht, die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 34,83 Monate [95 %-KI: 28,62; N.A.] (siehe Tabelle 4-20). In Teilpopulation b beträgt die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab+Ipilimumab 21,45 Monate [95 %-KI: 15,08; 27,33] gegenüber 9,72 Monaten [95 %-KI: 6,24; 14,32] (siehe Tabelle 4-20). Das mediane Überleben verlängert sich somit durch Nivolumab+Ipilimumab mit 11,7 Monaten um etwa ein Jahr.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

Des Weiteren wurden Überlebensraten aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Dabei zeigt sich ebenfalls ein Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib, die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-21).

In der Gesamtpopulation liegt die 30-Monats-Überlebensrate bei 59,7 % vs. 47,4 % zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil liegt die Überlebensrate nach 18 Monaten bei 65,7 % vs. 54,2 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei 37,6 % vs. 21,9 %, jeweils zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-21).

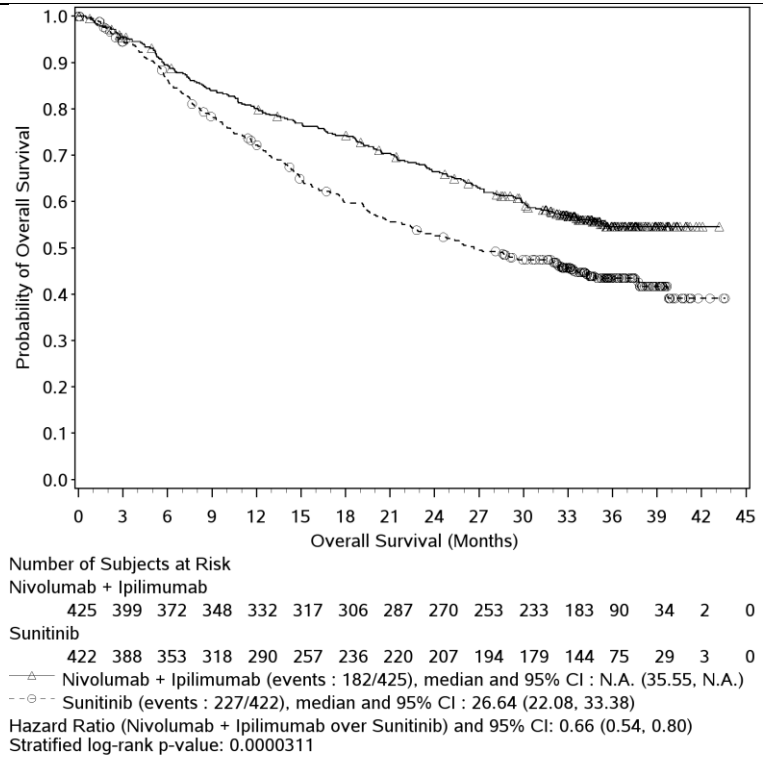
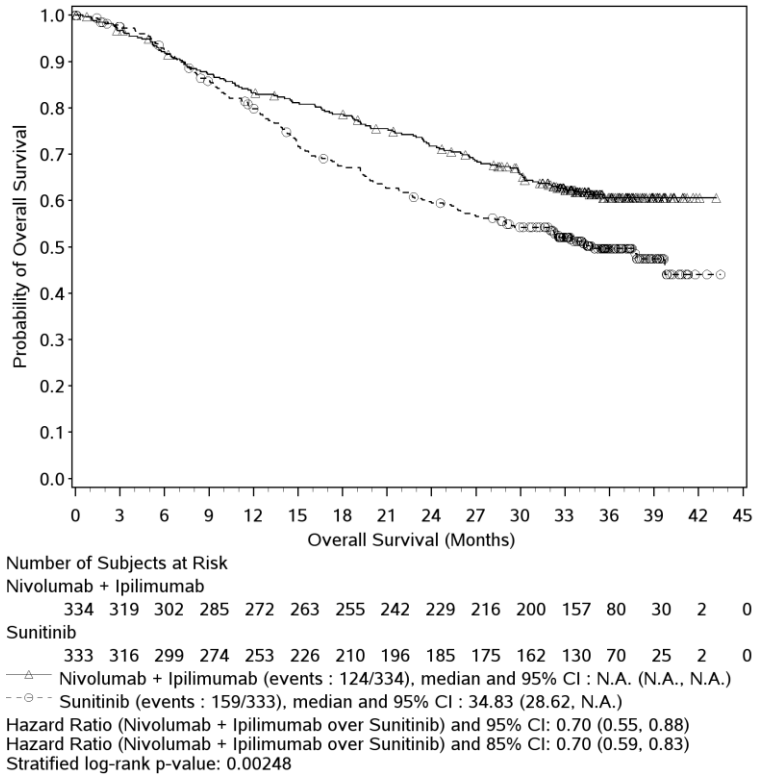


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

a)



b)

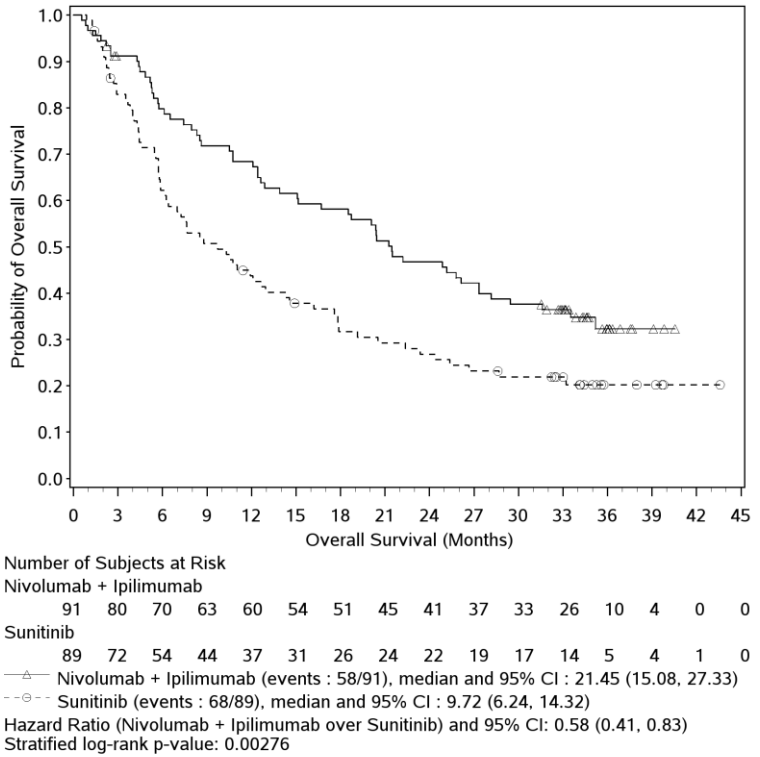


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus CA209-214 (Teilpopulationen a und b)

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)		
	N = 425	N = 422
6 Monate	89,5 [86,1; 92,1]	86,2 [82,4; 89,1]
9 Monate	83,9 [80,1; 87,1]	78,4 [74,1; 82,0]
12 Monate	80,1 [75,9; 83,6]	72,2 [67,6; 76,3]
18 Monate	74,3 [69,8; 78,2]	59,6 [54,7; 64,2]
24 Monate	66,4 [61,6; 70,8]	52,6 [47,6; 57,3]
30 Monate	59,7 [54,8; 64,2]	47,4 [42,5; 52,2]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		
	N = 334	N = 333
6 Monate	92,1 [88,6; 94,6]	92,6 [89,2; 95,0]
9 Monate	87,2 [83,1; 90,4]	85,8 [81,5; 89,2]
12 Monate	83,2 [78,7; 86,9]	79,8 [75,0; 83,8]
18 Monate	78,6 [73,8; 82,7]	67,1 [61,7; 72,0]
24 Monate	71,8 [66,5; 76,3]	59,4 [53,8; 64,6]
30 Monate	65,7 [60,2; 70,6]	54,2 [48,6; 59,6]

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		
	N = 91	N = 89
6 Monate	79,8 [69,8; 86,8]	62,2 [51,2; 71,4]
9 Monate	71,8 [61,2; 80,0]	50,7 [39,8; 60,6]
12 Monate	68,4 [57,6; 77,0]	43,7 [33,2; 53,8]
18 Monate	58,1 [47,1; 67,6]	31,2 [22,2; 41,7]
24 Monate	46,7 [36,1; 56,7]	26,8 [17,9; 36,6]
30 Monate	37,6 [27,6; 47,6]	21,9 [13,8; 31,2]

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-22): In der Hauptanalyse der Gesamtpopulation beträgt das HR für Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], in der Analyse mit Stratifizierungsfaktoren gemäß CRF 0,648 [95 %-KI: 0,532; 0,789], in der unstratifizierten Analyse 0,692 [95 %-KI: 0,569; 0,841], in der unstratifizierten Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren als Kovariate 0,657 [95 %-KI: 0,540; 0,799] und in der multivariaten Analyse 0,642 [95 %-KI: 0,526; 0,783]. Für die beiden Teilpopulationen ergeben sich ähnlich konsistente Ergebnisse.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein robuster signifikanter Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib **HR [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)	
• Analyse mit Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn gemäß CRF	0,648 [0,532; 0,789] < 0,0001
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards	0,692 [0,569; 0,841] 0,0002
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS als Kovariate	0,657 [0,540; 0,799] < 0,0001
• Multivariate Analyse adjustiert nach Baseline-LDH-Wert und vorangegangener Nephrektomie	0,642 [0,526; 0,783] < 0,0001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)	
• Analyse mit Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn gemäß CRF	0,674 [0,531; 0,857] 0,0012
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards	0,697 [0,551; 0,881] 0,0024
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS als Kovariate	0,697 [0,551; 0,882] 0,0026
• Multivariate Analyse adjustiert nach Baseline-LDH-Wert und vorangegangener Nephrektomie	0,684 [0,539; 0,867] 0,0017
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)	
• Analyse mit Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn gemäß CRF	0,543 [0,379; 0,776] 0,0007
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards	0,602 [0,423; 0,856] 0,0043
• Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS als Kovariate	0,572 [0,400; 0,816] 0,0021
• Multivariate Analyse adjustiert nach Baseline-LDH-Wert und vorangegangener Nephrektomie	0,552 [0,383; 0,794] 0,0014

CRF = *Case Report Form*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das IRRC-bestätigte PFS zeigt sich in CA209-214 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation der Patienten mit intermediären/ungünstigem Risiko (HR = 0,784 [95 %-KI: 0,663; 0,928], p = 0,0045) (siehe Tabelle 4-23). Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab um 22 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 11,2 Monate unter Nivolumab+Ipilimumab [95 %-KI: 8,38; 15,44] und 8,51 Monate unter Sunitinib [95 %-KI: 7,06; 10,15]. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der Gesamtpopulation ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des PFS, welcher in Teilpopulation b auch statistische Signifikanz erreicht (Teilpopulation a: HR = 0,889 [95 %-KI: 0,734; 1,078], p = 0,2310; Teilpopulation b: HR = 0,529 [95 %-KI: 0,374; 0,747], p = 0,0002) (siehe Tabelle 4-23). Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS der Teilpopulationen sind in Abbildung 4-5 dargestellt.

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben bestätigen somit die positiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
gemäß IRRC[(4)]	425	267 (62,8)	158 (37,2)	11,20 [8,38; 15,44]	422	310 (73,5)	112 (26,5)	8,51 [7,06; 10,15]	0,784 [0,663; 0,928]	0,0045
gemäß Prüfarzt[(5)]		312 (73,4)	113 (26,6)	8,15 [6,83; 9,69]		356 (84,4)	66 (15,6)	7,92 [6,93; 8,41]	0,761 [0,652; 0,888]	0,0005
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
gemäß IRRC[(4)]	334	202 (60,5)	132 (39,5)	12,45 [8,38; 16,79]	333	230 (69,1)	103 (30,9)	9,79 [8,31; 12,32]	0,889 [0,734; 1,078]	0,2310
gemäß Prüfarzt[(5)]		239 (71,6)	95 (28,4)	8,18 [6,93; 9,76]		272 (81,7)	61 (18,3)	8,41 [8,02; 9,66]	0,816 [0,685; 0,972]	0,0217
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
gemäß IRRC[(4)]	91	65 (71,4)	26 (28,6)	9,79 [4,53; 16,69]	89	80 (89,9)	9 (10,1)	5,39 [4,14; 5,85]	0,529 [0,374; 0,747]	0,0002
gemäß Prüfarzt[(5)]		73 (80,2)	18 (19,8)	6,26 [3,12; 10,74]		84 (94,4)	5 (5,6)	4,27 [2,89; 5,72]	0,599 [0,433; 0,829]	0,0018

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IRRC = *Independent Radiology Review Committee*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS
(3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS
(4) Datenschnitt: 07.08.2017
(5) Datenschnitt: 06.08.2018 (Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen)

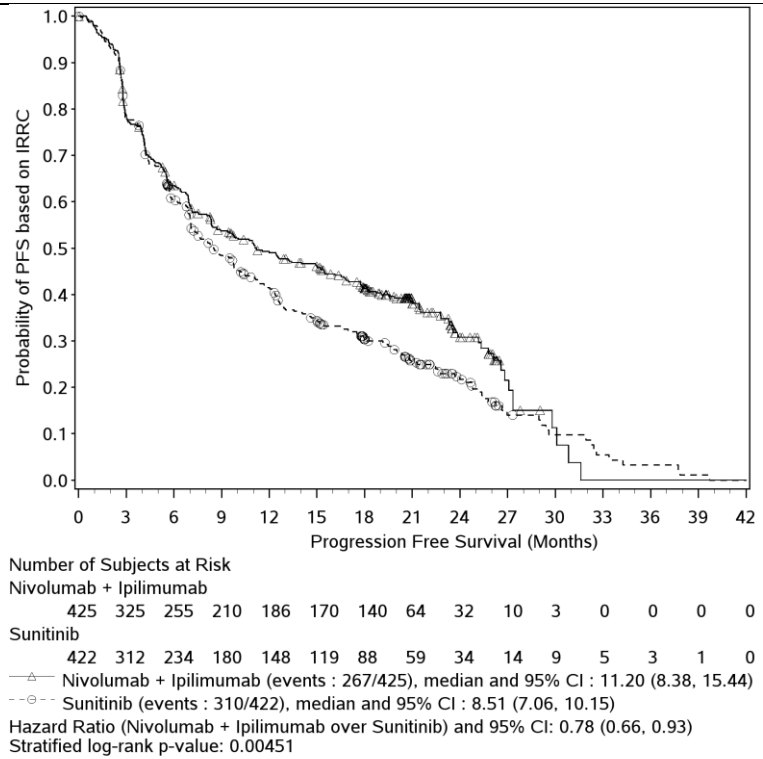
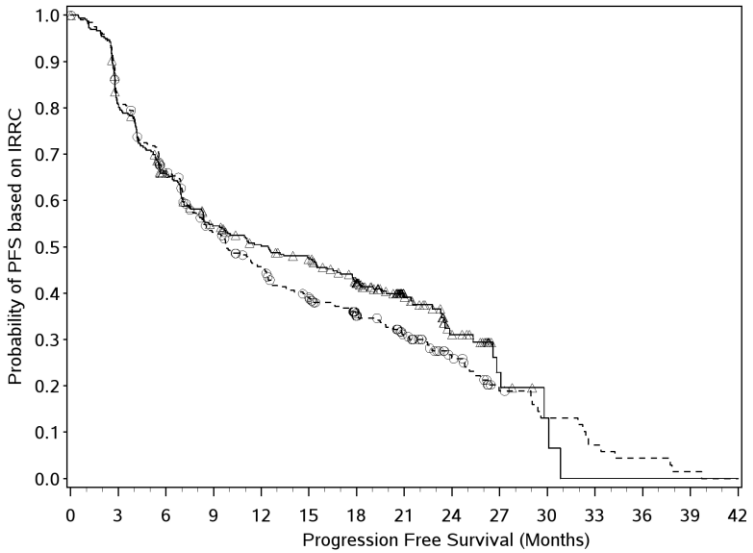


Abbildung 4-4: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

a)



b)

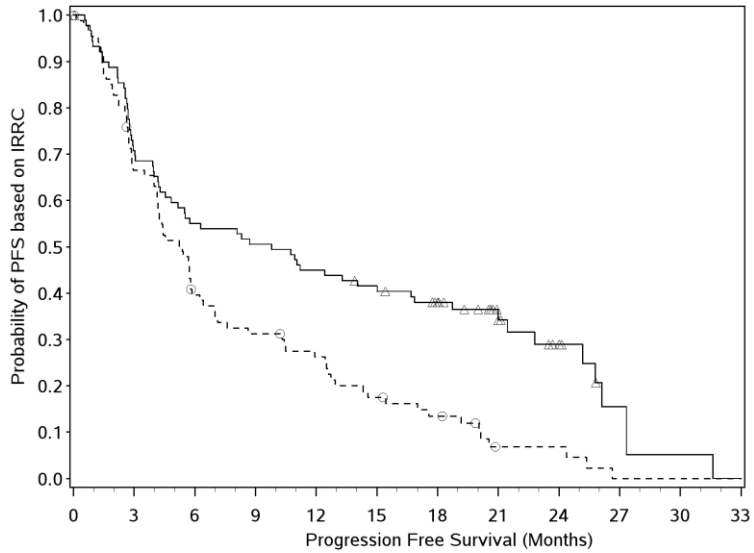


Abbildung 4-5: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurven des PFS aus CA209-214 (Teilpopulationen a und b)

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)
b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

Zusatzanalyse 2: Objektives Ansprechen

Auch die Zusatzanalysen zum IRRC-bestätigten Ansprechen untermauern die positiven Ergebnisse beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: Während 177 der 425 Patienten (41,6 %) unter Nivolumab+Ipilimumab ein Ansprechen zeigen, ist dies nur bei 112 der 422 Sunitinib-Patienten der Fall (26,5 %). Für alle betrachteten Effektmaße ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (RR = 1,57 [95 %-KI: 1,29; 1,91]; OR = 1,98 [95 %-KI: 1,48; 2,64], p < 0,0001; ARR = 0,15 [95 %-KI: 0,09; 0,21]) (siehe Tabelle 4-24).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Ansprechens für alle betrachteten Effektschätzer. Bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil zeigen 41,6 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber 29,7 % der Patienten unter Sunitinib ein Ansprechen (RR = 1,40 [95 %-KI: 1,14; 1,72]; OR = 1,68 [95 %-KI: 1,22; 2,32], p = 0,0014; ARR = 0,12 [95 %-KI: 0,05; 0,19]). Bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigen 41,8 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber 14,6 % der Patienten unter Sunitinib ein Ansprechen (RR = 2,86 [95 %-KI: 1,64; 4,99]; OR = 4,19 [95 %-KI: 2,04; 8,62], p < 0,0001; ARR = 0,27 [95 %-KI: 0,14; 0,39]) (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtpopulation zeigen 9,4 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab ein komplettes Ansprechen gegenüber 1,2 % der Patienten in der Sunitinib-Gruppe, bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil sind es 10,5 % vs. 1,2 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 5,5 % vs. 1,1 % (siehe Tabelle 4-25).

Bezüglich der Dauer des objektiven Ansprechens liegt in der Gesamtpopulation für Nivolumab+Ipilimumab der Median bei 22,37 Monaten [95 %-KI: 21,55; N.A.]. Für Sunitinib liegt die mediane Dauer des objektiven Ansprechens bei 18,17 Monaten [95 %-KI: 15,38; 21,22] (siehe Tabelle 4-26). In den beiden Teilpopulationen zeigen sich konsistente Ergebnisse: bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil wurde für Nivolumab+Ipilimumab der Median der Dauer des objektiven Ansprechens mit 22,37 Monaten bestimmt [95 %-KI: 21,55; N.A.], wohingegen für Sunitinib die mediane Dauer des objektiven Ansprechens bei 18,23 Monaten liegt [95 %-KI: 13,93; 21,65]. Bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil beträgt die mediane Dauer des objektiven Ansprechens unter Nivolumab+Ipilimumab 18,76 Monate [95 %-KI: 16,39; 23,03] und unter Sunitinib 16,43 Monate [95 %-KI: 9,66; 19,75] (siehe Tabelle 4-26).

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate (ORR) aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab		**Sunitinib**		**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**			
	N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RR[1] [95 %-KI]** ***RRR[2] [95 %-KI]***	**ARR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)								
gemäß IRRC[4]	425	177 (41,6)	422	112 (26,5)	1,98 [1,48; 2,64]	1,57 [1,29; 1,91] *0,64 [0,52; 0,77]*	0,15 [0,09; 0,21]	< 0,0001
gemäß Prüfarzt[5]		178 (41,9)		124 (29,4)	1,74 [1,31; 2,31]	1,43 [1,19; 1,72] *0,70 [0,58; 0,84]*	0,13 [0,06; 0,19]	0,0001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)								
gemäß IRRC[4]	334	139 (41,6)	333	99 (29,7)	1,68 [1,22; 2,32]	1,40 [1,14; 1,72] *0,71 [0,58; 0,88]*	0,12 [0,05; 0,19]	0,0014
gemäß Prüfarzt[5]		140 (41,9)		107 (32,1)	1,53 [1,11; 2,10]	1,31 [1,07; 1,60] *0,77 [0,63; 0,94]*	0,10 [0,02; 0,17]	0,0088

	Nivolumab+Ipilimumab		**Sunitinib**		**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**			
	N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RR[1] [95 %-KI]** ***RRR[2] [95 %-KI]***	**ARR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[3]**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)								
gemäß IRRC[4]	91	38 (41,8)	89	13 (14,6)	4,19 [2,04; 8,62]	2,86 [1,64; 4,99] *0,35 [0,20; 0,61]*	0,27 [0,14; 0,39]	< 0,0001
gemäß Prüfarzt[5]		38 (41,8)		17 (19,1)	3,07 [1,56; 6,04]	2,18 [1,34; 3,56] *0,46 [0,28; 0,75]*	0,23 [0,09; 0,36]	0,0010

ARR = Absolute Risikoreduktion; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IRRC = *Independent Radiology Review Committee*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

(1) OR, RR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode des Gewichtens adjustiert für IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS berechnet

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich des OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(4) Datenschnitt: 07.08.2017

(5) Datenschnitt: 06.08.2018 (Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC mehr vorgenommen)

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) aus CA209-214

	Ansprechen gemäß IRRC[1]		**Ansprechen gemäß Prüfarzt[2]**	
	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**	**Nivolumab+Ipilimumab**	**Sunitinib**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)				
	N = 425	**N = 422**	**N = 425**	**N = 422**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[3]:				
Komplettes Ansprechen (CR)	40 (9,4)	5 (1,2)	48 (11,3)	5 (1,2)
Partielles Ansprechen (PR)	137 (32,2)	107 (25,4)	130 (30,6)	119 (28,2)
Stabile Erkrankung (SD)	133 (31,3)	188 (44,5)	110 (25,9)	174 (41,2)
Progression (PD)	83 (19,5)	72 (17,1)	106 (24,9)	80 (19,0)
Nicht bestimmbar	31 (7,3)	50 (11,8)	31 (7,3)	44 (10,4)
Objektive Ansprechrate (ORR)[4]	177/425 (41,6)	122/422 (26,5)	178/425 (41,9)	124/422 (29,4)
[95 %-KI][5]	[36,9; 46,5]	[22,4; 31,0]	[37,1; 46,7]	[25,1; 34,0]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)				
	N = 334	**N = 333**	**N = 334**	**N = 333**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[3]:				
Komplettes Ansprechen (CR)	35 (10,5)	4 (1,2)	41 (12,3)	4 (1,2)
Partielles Ansprechen (PR)	104 (31,1)	95 (28,5)	99 (29,6)	103 (30,9)
Stabile Erkrankung (SD)	113 (33,8)	149 (44,7)	95 (28,4)	145 (43,5)
Progression (PD)	62 (18,6)	57 (17,1)	78 (23,4)	59 (17,7)
Nicht bestimmbar	20 (6,0)	28 (8,4)	21 (6,3)	22 (6,6)

	Ansprechen gemäß IRRC[1]		**Ansprechen gemäß Prüfarzt[2]**	
	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**	**Nivolumab+Ipilimumab**	**Sunitinib**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Objektive Ansprechrate (ORR)[4]	139/334 (41,6)	99/333 (29,7)	140/334 (41,9)	107/333 (32,1)
[95 %-KI][5]	[36,3; 47,1]	[24,9; 35,0]	[36,6; 47,4]	[27,1; 37,4]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)				
	N = 91	**N = 89**	**N = 91**	**N = 89**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[3]:				
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (5,5)	1 (1,1)	7 (7,7)	1 (1,1)
Partielles Ansprechen (PR)	33 (36,3)	12 (13,5)	31 (34,1)	16 (18,0)
Stabile Erkrankung	20 (22,0)	39 (43,8)	15 (16,5)	29 (32,6)
Progression	21 (23,1)	15 (16,9)	28 (30,8)	21 (23,6)
Nicht bestimmbar	11 (12,1)	22 (24,7)	10 (11,0)	22 (24,7)
Objektive Ansprechrate (ORR)[4]	38/91 (41,8)	13/89 (14,6)	38/91 (41,8)	17/89 (19,1)
[95 %-KI][5]	[31,5; 52,6]	[8,0; 23,7]	[31,5; 52,6]	[11,5; 28,8]

BOR = *Best Overall Response* (bestes Ansprechen insgesamt); CR = *Complete Response* (komplettes Ansprechen); IRRC = *Independent Radiology Review Committee*; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; ORR = *Objective Response Rate* (objektive Ansprechrate); PR = *Partial Response* (partielles Ansprechen); RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

(1) Datenschnitt: 07.08.2017

(2) Datenschnitt: 06.08.2018 (Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC mehr vorgenommen)

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

(4) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(5) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

Tabelle 4-26: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen aus CA209-214

	Ansprechen gemäß IRRC[(1)]		**Ansprechen gemäß Prüfarzt[(2)]**	
	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**	**Nivolumab+Ipilimumab**	**Sunitinib**
	Monate	**Monate**	**Monate**	**Monate**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)				
	N = 177	**N = 112**	**N = 176**	**N = 124**
Dauer des objektiven Ansprechens[(3)]				
Min; Max	2,6; 25,5[(4)]	1,3[(4)]; 28,3[(4)]	0,0; 38,7[(4)]	0,0[(4)]; 35,4
Median [95 %-KI][(5)]	22,37 [21,55; N.A.]	18,17 [15,38; 21,22]	N.A. [24,71; N.A.]	13,04 [11,01; 17,97]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	61/177 (34,5)	62/112 (55,4)	72/176 (40,9)	81/124 (65,3)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen[(3)]				
Mittelwert	3,33	4,32	3,62	5,17
Median	2,79	3,04	2,79	3,98
Min; Max	0,9; 11,3	0,6; 15,0	2,0; 32,5	1,9; 23,5
Standardabweichung	1,569	2,583	2,752	4,097
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)				
	N = 139	**N = 99**	**N = 138**	**N 107**
Dauer des objektiven Ansprechens[(3)]				
Min; Max	2,6; 25,5[(4)]	1,3[(4)]; 28,3[(4)]	0,0; 38,7[(4)]	0,0[(4)]; 35,4
Median [95 %-KI][(5)]	22,37 [21,55; N.A.]	18,23 [13,93; 21,65]	N.A. [24,71; N.A.]	14,39 [11,04; 19,38]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	44/139 (31,7)	52/99 (52,5)	54/138 (39,1)	69/107 (64,5)

	Ansprechen gemäß IRRC[1]		**Ansprechen gemäß Prüfarzt[2]**	
	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**	**Nivolumab+Ipilimumab**	**Sunitinib**
	Monate	**Monate**	**Monate**	**Monate**
Zeit bis zum objektiven Ansprechen[3]				
Mittelwert	3,31	4,35	3,66	5,28
Median	2,79	2,99	2,79	3,98
Min; Max	0,9; 11,3	0,6; 15,0	2,0; 32,5	1,9; 23,5
Standardabweichung	1,530	2,688	2,972	4,267
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)				
	N = 38	**N = 13**	**N = 38**	**N = 17**
Dauer des objektiven Ansprechens[3]				
Min; Max	2,8; 23,0[4]	2,8; 21,7	0,0; 36,8[4]	0,0[4]; 31,8[4]
Median [95 %-KI][5]	18,76 [16,39; 23,03]	16,43 [9,66; 19,75]	28,78 [11,07; N.A.]	10,48 [2,96; 16,46]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	17/38 (44,7)	10/13 (76,9)	18/38 (47,4)	12/17 (70,6)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen[3]				
Mittelwert	3,43	4,12	3,47	4,52
Median	2,76	4,17	2,76	4,07
Min; Max	2,6; 11,0	2,7; 8,4	2,6; 9,8	2,6; 13,0
Standardabweichung	1,724	1,626	1,753	2,808

	Ansprechen gemäß IRRC[(1)]		**Ansprechen gemäß Prüfarzt[(2)]**	
	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**	**Nivolumab+Ipilimumab**	**Sunitinib**
	Monate	**Monate**	**Monate**	**Monate**

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; ORR = *Objective Response Rate* (objektive Ansprechrate); RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

(1) Datenschnitt: 07.08.2017

(2) Datenschnitt: 06.08.2018 (Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC mehr vorgenommen)

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

(4) Zensierte Beobachtung

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Der FKSI-DRS ist Bestandteil des FKSI-19 und setzt sich aus neun Fragen zu spezifischen Symptomen von Patienten mit Nierenkrebs zusammen (Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber, Hämaturie). Die Patienten beantworten die Fragen durch Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)). Ein hoher Ergebniswert des FKSI-DRS spiegelt eine hohe Symptombelastung wieder. Ein FKSI-Fragebogen wurde ausgewertet, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden. Auswertungen zum FKSI-DRS waren in der Studie nicht a priori geplant. Basierend auf den erhobenen Daten zum FKSI-19 wurden für das vorliegende Dossier post hoc Analysen durchgeführt. Die Änderung krankheitsbedingter Symptome wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-DRS, definiert als Verringerung um mindestens 3 bzw. 2 Punkte (validierte MID) Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 3 bzw. 2 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein. ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-DRS (ANCOVA-Modell)

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; ITT = *Intention To Treat*; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FKSI-19-Fragebogens, auf dem die Auswertung des FKSI-DRS beruht, sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 in Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-50 dargestellt.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FKSI-DRS	425	392	30,76 (4,47)	2,68 (1,03)	422	380	30,31 (5,04)	1,69 (1,03)	0,99 [0,56; 1,41] < 0,001	0,330 [0,188; 0,472]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FKSI-DRS	334	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	333	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47] < 0,001	0,363 [0,203; 0,522]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FKSI-DRS	91	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	89	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [-0,30; 1,94] 0,149	0,229 [-0,086; 0,544]

FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (siehe Tabelle 4-29). In der Gesamtpopulation schließt das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g jedoch den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation liegt somit hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor. Für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) kann hingegen von einem klinisch relevanten Effekt hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome ausgegangen werden (SMD = 0,363 [95 %-KI: 0,203; 0,522]). In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-DRS um 2 bzw. 3 Punkte zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab in der Gesamtpopulation. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome ist unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib deutlich verlängert (MID 2: HR = 0,69 [95 %-KI: 0,557; 0,848], p < 0,001; MID 3: HR = 0,72 [95 %-KI: 0,569; 0,906], p = 0,005) (siehe Tabelle 4-30).

In Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) ergibt sich nur für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 2 Punkte ein signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab (HR = 0,73 [95 %-KI: 0,587; 0,920], p = 0,008). Bei Betrachtung der MID von 3 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-30).

In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt sich für beide MID ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (MID 2: HR = 0,55 [95 %-KI: 0,340; 0,904], p = 0,018; MID 3: HR = 0,57 [95 %-KI: 0,342; 0,939], p = 0,027) (siehe Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FKSI-DRS	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(2)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
MID 2	425	170 (40,0)	255 (60,0)	24,08 [20,07; 27,89]	422	193 (45,7)	229 (54,3)	13,37 [10,58; 19,45]	0,69 [0,557; 0,848]	< 0,001
MID 3	425	141 (33,2)	284 (66,8)	28,12 [23,29; N.A.]	422	153 (36,3)	269 (63,7)	20,80 [15,67; 26,94]	0,72 [0,569; 0,906]	0,005
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
MID 2	334	134 (40,1)	200 (59,9)	25,36 [19,35; 29,44]	333	156 (46,9)	177 (53,2)	15,44 [11,34; 19,88]	0,73 [0,587; 0,920]	0,008
MID 3	334	108 (32,3)	226 (67,7)	29,44 [25,10; N.A.]	333	119 (35,7)	214 (64,3)	23,82 [18,89; 28,03]	0,77 [0,595; 1,006]	0,055
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
MID 2	91	36 (39,6)	55 (60,4)	23,26 [13,04; 29,60]	89	37 (41,6)	52 (58,4)	9,95 [4,17; 21,91]	0,55 [0,340; 0,904]	0,018
MID 3	91	33 (36,3)	58 (63,7)	23,10 [15,24; N.A.]	89	34 (38,2)	55 (61,8)	11,07 [5,68; 16,82]	0,57 [0,342; 0,939]	0,027

FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FKSI-DRS	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
erreicht										

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS pro Behandlungsarm grafisch dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell. In der Gesamtpopulation verbessert sich der Score für den FKSI-DRS bei den Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab bis Woche 103 (siehe Abbildung 4-6). Die Patienten zeigen also eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome über einen langen Zeitraum. Bei den Patienten unter Sunitinib scheint es anfänglich zu einer Verschlechterung der Symptomatik zu kommen, die Werte stabilisieren sich jedoch im Zeitverlauf im Bereich des Ausgangswertes. Ab Woche 121 wird die Patientenzahl zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten pro Behandlungsarm).

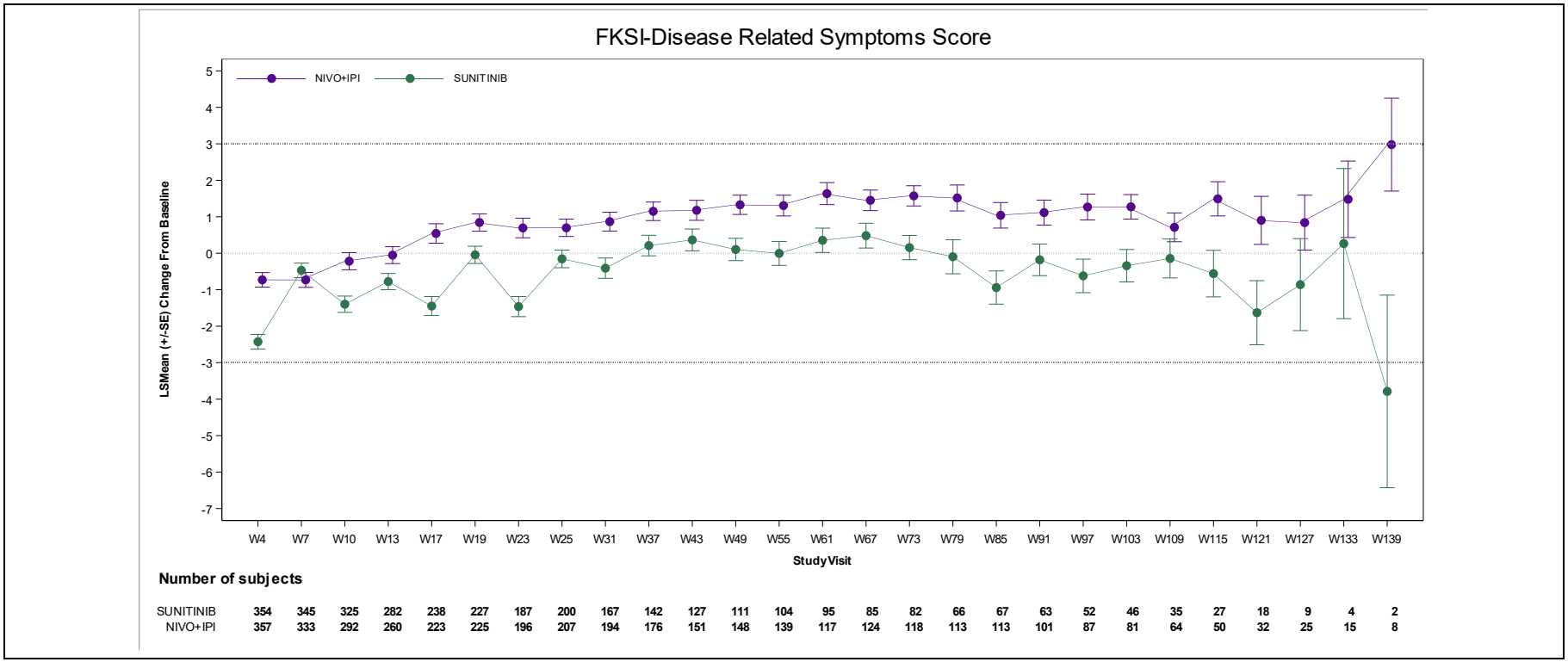
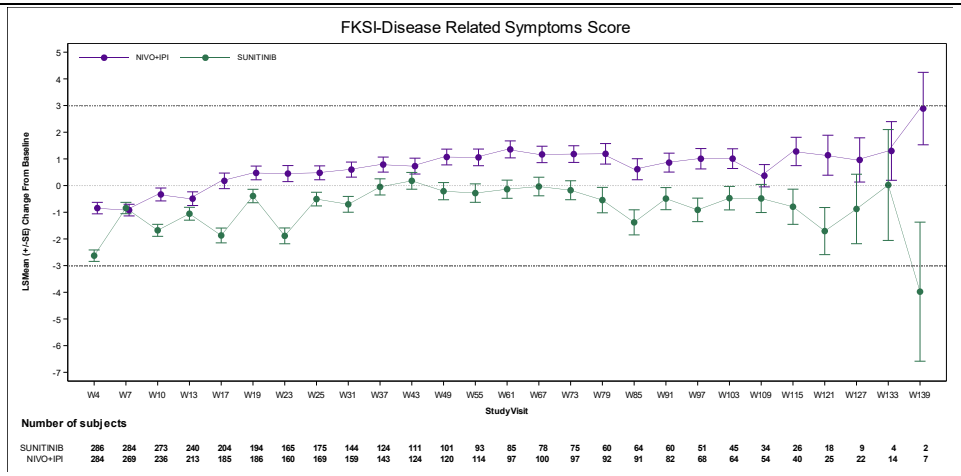


Abbildung 4-6: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

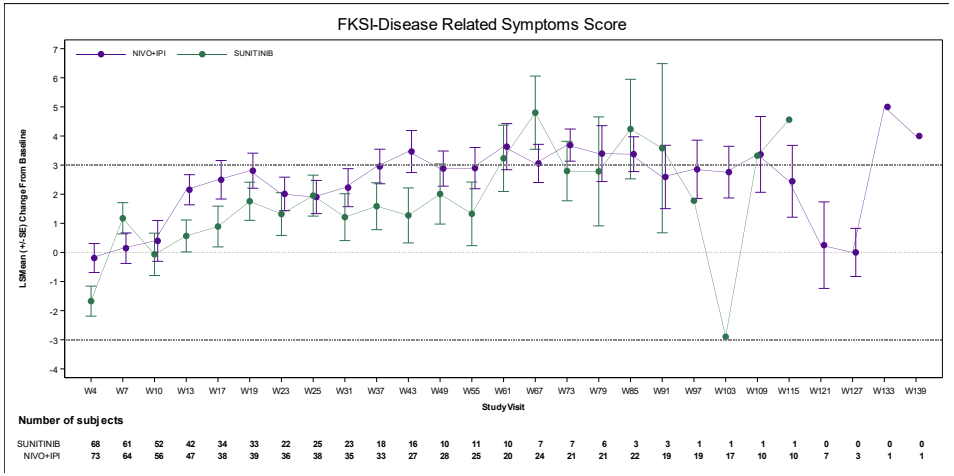


Abbildung 4-7: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Dieser Endpunkt wurde durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Die Änderung des Gesundheitszustandes wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, definiert als Verringerung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte (validierte MID) Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein. ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung der EQ-5D-VAS (ANCOVA-Modell)

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; ITT = *Intention To Treat*; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-33 bis Tabelle 4-35 dargestellt.

Tabelle 4-33: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		**Sunitinib (N = 422)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	422	412 (97,63%)	421	402 (95,49%)
Woche 4	402	367 (91,29%)	401	369 (92,02%)
Woche 7	372	339 (91,13%)	373	353 (94,64%)
Woche 10	339	299 (88,20%)	359	341 (94,99%)
Woche 13	300	266 (88,67%)	307	290 (94,46%)
Woche 17	280	226 (80,71%)	284	249 (87,68%)
Woche 19	267	232 (86,89%)	258	238 (92,25%)
Woche 23	243	199 (81,89%)	237	196 (82,70%)
Woche 25	235	212 (90,21%)	218	210 (96,33%)
Woche 31	207	185 (89,37%)	189	175 (92,59%)
Woche 37	194	179 (92,27%)	162	151 (93,21%)
Woche 43	179	153 (85,47%)	143	132 (92,31%)
Woche 49	166	149 (89,76%)	126	119 (94,44%)
Woche 55	157	142 (90,45%)	118	111 (94,07%)
Woche 61	145	120 (82,76%)	111	102 (91,89%)
Woche 67	142	126 (88,73%)	99	94 (94,95%)
Woche 73	140	121 (86,43%)	94	89 (94,68%)
Woche 79	132	116 (87,88%)	85	73 (85,88%)
Woche 85	125	116 (92,80%)	79	72 (91,14%)
Woche 91	115	103 (89,57%)	72	67 (93,06%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		**Sunitinib (N = 422)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 97	102	89 (87,25%)	63	56 (88,89%)
Woche 103	95	82 (86,32%)	56	50 (89,29%)
Woche 109	79	68 (86,08%)	43	38 (88,37%)
Woche 115	58	52 (89,66%)	32	29 (90,63%)
Woche 121	40	32 (80,00%)	23	20 (86,96%)
Woche 127	26	26 (100,00%)	11	8 (72,73%)
Woche 133	16	16 (100,00%)	6	6 (100,00%)
Woche 139	8	8 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	309	224 (72,49%)	332	243 (73,19%)
Follow-up 2	261	158 (60,54%)	262	152 (58,02%)
Survival follow-up 1	214	111 (51,87%)	220	106 (48,18%)
Survival follow-up 2	188	91 (48,40%)	180	90 (50,00%)
Survival follow-up 3	169	72 (42,60%)	146	64 (43,84%)
Survival follow-up 4	144	65 (45,14%)	115	54 (46,96%)
Survival follow-up 5	113	33 (29,20%)	89	27 (30,34%)
Survival follow-up 6	81	29 (35,80%)	65	23 (35,38%)
Survival follow-up 7	59	11 (18,64%)	35	5 (14,29%)
Survival follow-up 8	22	5 (22,73%)	10	1 (10,00%)
Survival follow-up 9	11	0 (0,00%)	3	1 (33,33%)
Survival follow-up 10	2	1 (50,00%)	2	1 (50,00%)

EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten

Tabelle 4-34: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		**Sunitinib (N = 333)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	331	324 (97,89%)	333	319 (95,80%)
Woche 4	320	292 (91,25%)	320	299 (93,44%)
Woche 7	299	275 (91,97%)	308	290 (94,16%)
Woche 10	275	242 (88,00%)	297	287 (96,63%)
Woche 13	245	217 (88,57%)	259	248 (95,75%)
Woche 17	231	188 (81,39%)	242	214 (88,43%)
Woche 19	218	192 (88,07%)	221	205 (92,76%)
Woche 23	199	163 (81,91%)	206	173 (83,98%)
Woche 25	193	173 (89,64%)	191	185 (96,86%)
Woche 31	171	153 (89,47%)	166	152 (91,57%)
Woche 37	159	145 (91,19%)	143	133 (93,01%)
Woche 43	147	125 (85,03%)	126	116 (92,06%)
Woche 49	136	120 (88,24%)	114	108 (94,74%)
Woche 55	130	116 (89,23%)	107	100 (93,46%)
Woche 61	119	99 (83,19%)	100	92 (92,00%)
Woche 67	116	101 (87,07%)	91	87 (95,60%)
Woche 73	115	99 (86,09%)	87	82 (94,25%)
Woche 79	108	93 (86,11%)	79	67 (84,81%)
Woche 85	101	93 (92,08%)	75	69 (92,00%)
Woche 91	92	84 (91,30%)	69	64 (92,75%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		**Sunitinib (N = 333)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 97	82	69 (84,15%)	62	55 (88,71%)
Woche 103	77	64 (83,12%)	55	49 (89,09%)
Woche 109	65	57 (87,69%)	42	37 (88,10%)
Woche 115	48	42 (87,50%)	31	28 (90,32%)
Woche 121	32	25 (78,13%)	23	20 (86,96%)
Woche 127	23	23 (100,00%)	11	8 (72,73%)
Woche 133	15	15 (100,00%)	6	6 (100,00%)
Woche 139	7	7 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	245	178 (72,65%)	260	198 (76,15%)
Follow-up 2	213	130 (61,03%)	223	135 (60,54%)
Survival follow-up 1	177	86 (48,59%)	189	95 (50,26%)
Survival follow-up 2	158	76 (48,10%)	157	80 (50,96%)
Survival follow-up 3	142	60 (42,25%)	124	58 (46,77%)
Survival follow-up 4	122	54 (44,26%)	100	50 (50,00%)
Survival follow-up 5	96	29 (30,21%)	78	26 (33,33%)
Survival follow-up 6	73	26 (35,62%)	56	20 (35,71%)
Survival follow-up 7	55	10 (18,18%)	28	4 (14,29%)
Survival follow-up 8	20	4 (20,00%)	7	1 (14,29%)
Survival follow-up 9	10	0 (0,00%)	1	1 (100,00%)
Survival follow-up 10	2	1 (50,00%)	1	1 (100,00%)
EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

Tabelle 4-35: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	91	88 (96,70%)	88	83 (94,32%)
Woche 4	82	75 (91,46%)	81	70 (86,42%)
Woche 7	73	64 (87,67%)	65	63 (96,92%)
Woche 10	64	57 (89,06%)	62	54 (87,10%)
Woche 13	55	49 (89,09%)	48	42 (87,50%)
Woche 17	49	38 (77,55%)	42	35 (83,33%)
Woche 19	49	40 (81,63%)	37	33 (89,19%)
Woche 23	44	36 (81,82%)	31	23 (74,19%)
Woche 25	42	39 (92,86%)	27	25 (92,59%)
Woche 31	36	32 (88,89%)	23	23 (100,00%)
Woche 37	35	34 (97,14%)	19	18 (94,74%)
Woche 43	32	28 (87,50%)	17	16 (94,12%)
Woche 49	30	29 (96,67%)	12	11 (91,67%)
Woche 55	27	26 (96,30%)	11	11 (100,00%)
Woche 61	26	21 (80,77%)	11	10 (90,91%)
Woche 67	26	25 (96,15%)	8	7 (87,50%)
Woche 73	25	22 (88,00%)	7	7 (100,00%)
Woche 79	24	23 (95,83%)	6	6 (100,00%)
Woche 85	24	23 (95,83%)	4	3 (75,00%)
Woche 91	23	19 (82,61%)	3	3 (100,00%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 97	20	20 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 103	18	18 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 109	14	11 (78,57%)	1	1 (100,00%)
Woche 115	10	10 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 121	8	7 (87,50%)	0	0 (0,0%)
Woche 127	3	3 (100,00%)	0	0 (0,0%)
Woche 133	1	1 (100,00%)	0	0 (0,0%)
Woche 139	1	1 (100,00%)	0	0 (0,0%)
Follow-up 1	64	46 (71,88%)	72	45 (62,50%)
Follow-up 2	48	28 (58,33%)	39	17 (43,59%)
Survival follow-up 1	37	25 (67,57%)	31	11 (35,48%)
Survival follow-up 2	30	15 (50,00%)	23	10 (43,48%)
Survival follow-up 3	27	12 (44,44%)	22	6 (27,27%)
Survival follow-up 4	22	11 (50,00%)	15	4 (26,67%)
Survival follow-up 5	17	4 (23,53%)	11	1 (9,09%)
Survival follow-up 6	8	3 (37,50%)	9	3 (33,33%)
Survival follow-up 7	4	1 (25,00%)	7	1 (14,29%)
Survival follow-up 8	2	1 (50,00%)	3	0 (0,00%)
Survival follow-up 9	1	0 (0,00%)	2	0 (0,00%)
Survival follow-up 10	0	0 (0,0%)	1	0 (0,00%)

EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214 – Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
EQ-5D-VAS	425	382	70,80 (24,80)	7,98 (6,31)	422	375	70,46 (26,18)	4,31 (6,31)	3,67 [1,43; 5,92] 0,001	0,233 [0,090; 0,376]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
EQ-5D-VAS	334	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	333	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002	0,256 [0,096; 0,416]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
EQ-5D-VAS	91	78	63,38 (24,43)	15,02 (7,32)	89	74	58,98 (25,96)	13,71 (7,35)	1,31 [-3,58; 6,20] 0,598	0,085 [-0,234; 0,403]

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-36). In beiden Fällen schließt das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g jedoch den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bzw. 10 Punkte bestätigt die klinische Relevanz des Effekts von Nivolumab+Ipilimumab auf die Änderung des Gesundheitszustandes (siehe Tabelle 4-37). Die Auswertungen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte in der Gesamtpopulation ergeben einen signifikanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 7: HR = 0,75 [95 %-KI: 0,599; 0,947], p = 0,015 bzw. MID 10: HR = 0,77 [95 %-KI: 0,612; 0,975], p = 0,030). Die übrigen Auswertungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
EQ-5D-VAS	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
MID 7	425	149 (35,1)	276 (64,9)	28,58 [26,32; N.A.]	422	155 (36,7)	267 (63,3)	25,59 [20,96; 26,55]	0,75 [0,599; 0,947]	0,015
MID 10	425	145 (34,1)	280 (65,9)	28,71 [26,32; N.A.]	422	148 (35,1)	274 (64,9)	26,22 [23,59; 28,03]	0,77 [0,612; 0,975]	0,030
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
MID 7	334	120 (35,9)	214 (64,1)	28,58 [26,32; N.A.]	333	132 (39,6)	201 (60,4)	25,59 [20,96; 27,83]	0,78 [0,611; 1,007]	0,057
MID 10	334	116 (34,7)	218 (65,3)	29,96 [26,51; N.A.]	333	126 (37,8)	207 (62,2)	26,25 [23,95; 28,03]	0,80 [0,621; 1,032]	0,086
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
MID 7	91	29 (31,9)	62 (68,1)	26,32 [21,42; N.A.]	89	23 (25,8)	66 (74,2)	21,91 [15,05; N.A.]	0,64 [0,359; 1,129]	0,122
MID 10	91	29 (31,9)	62 (68,1)	26,32 [21,42; N.A.]	89	22 (24,7)	67 (75,3)	21,91 [15,05; N.A.]	0,67 [0,378; 1,206]	0,184

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
EQ-5D-VAS	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet (2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate										

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm grafisch dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell. In der Gesamtpopulation verbessert sich der Wert für die EQ-5D-VAS in beiden Behandlungsarmen (siehe Abbildung 4-8). Die Patienten zeigen somit sowohl unter Nivolumab+Ipilimumab als auch unter Sunitinib eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes. Ab Woche 121 wird die Patientenzahl zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten pro Behandlungsarm).

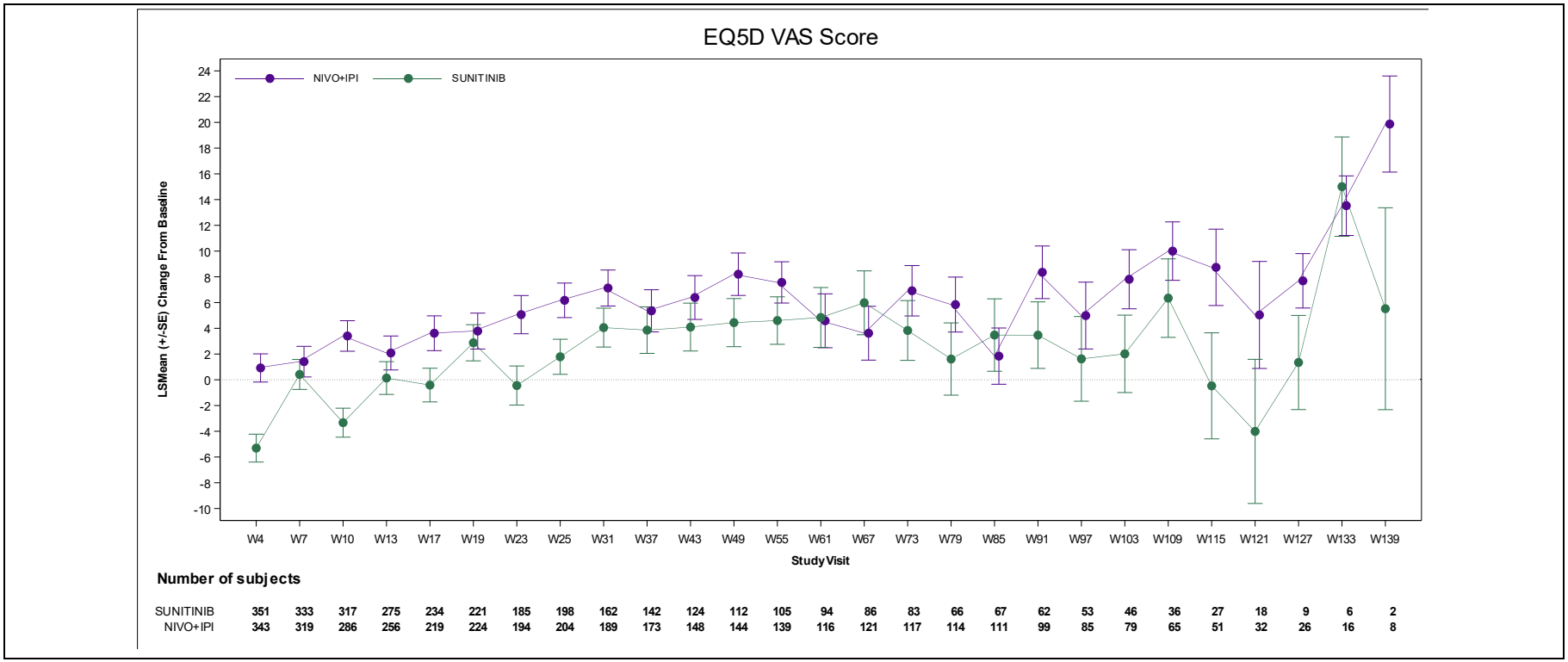
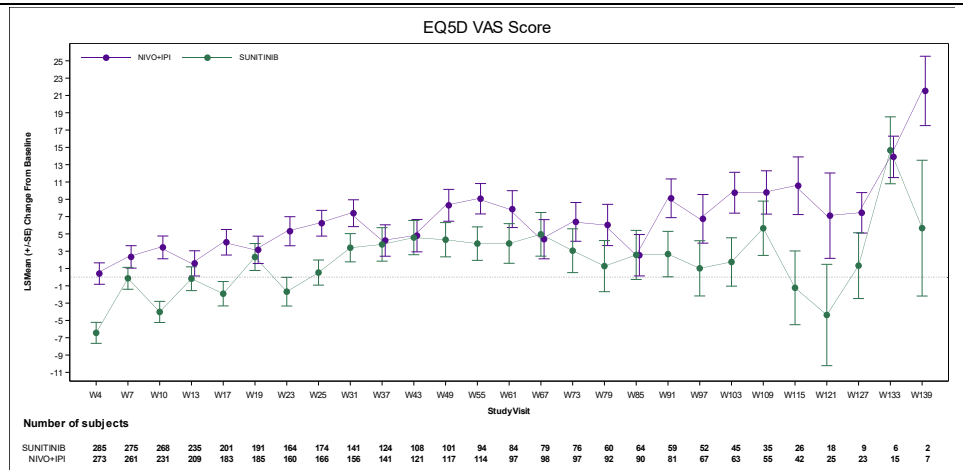


Abbildung 4-8: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

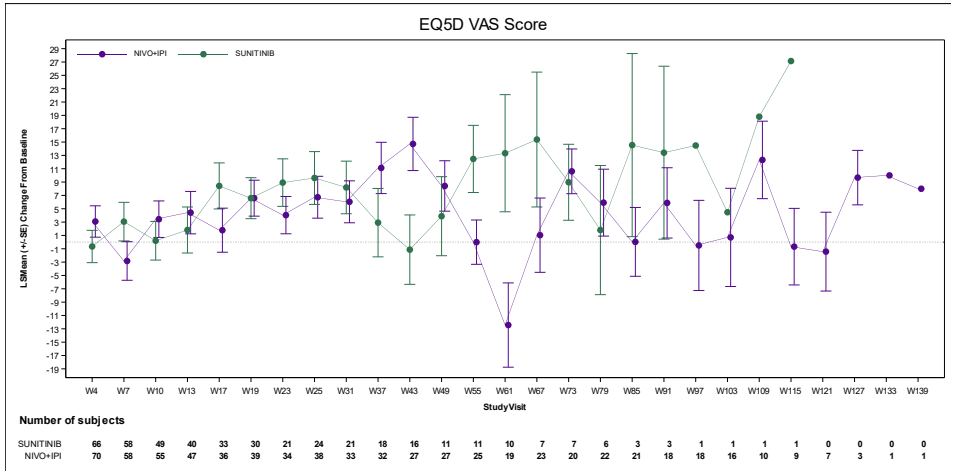


Abbildung 4-9: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Der FACT-G umfasst 27 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)), die den vier Subskalen zum körperlichen (PWB), funktionalen (FWB), emotionalen (EWB) und sozialen (SWB) Wohlbefinden zugeordnet sind. Der Gesamtscore ergibt sich durch Addition der Scores der Subskalen. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. Ein Fragebogen war auswertbar, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) des Gesamtscores und der Subskalen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, definiert als Verringerung des FACT-G-Gesamtscores um mindestens 5 oder 8 Punkte bzw. der Subskalen um mindestens 2 bzw. 3 Punkte (validierte MID) Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um die jeweilige MID verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein. ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FACT-G-Gesamtscores und der Subskalen (ANCOVA-Modell)

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; ITT = *Intention To Treat*; FWB = *Functional Well-Being*; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; PWB = *Physical Well-Being*; SWB = *Social Well-Being*

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FACT-G-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-40: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		Sunitinib (N = 422)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	425	412 (96,94%)	422	400 (94,79%)
Woche 4	401	363 (90,52%)	403	367 (91,07%)
Woche 7	373	338 (90,62%)	377	356 (94,43%)
Woche 10	339	297 (87,61%)	360	338 (93,89%)
Woche 13	300	265 (88,33%)	312	293 (93,91%)
Woche 17	281	226 (80,43%)	284	248 (87,32%)
Woche 19	267	230 (86,14%)	259	240 (92,66%)
Woche 23	246	201 (81,71%)	239	195 (81,59%)
Woche 25	235	214 (91,06%)	220	210 (95,45%)
Woche 31	218	192 (88,07%)	189	174 (92,06%)
Woche 37	194	177 (91,24%)	162	152 (93,83%)
Woche 43	179	155 (86,59%)	143	134 (93,71%)
Woche 49	166	149 (89,76%)	127	119 (93,70%)
Woche 55	158	141 (89,24%)	118	109 (92,37%)
Woche 61	145	120 (82,76%)	111	97 (87,39%)
Woche 67	142	125 (88,03%)	99	93 (93,94%)
Woche 73	140	118 (84,29%)	94	88 (93,62%)
Woche 79	132	115 (87,12%)	85	73 (85,88%)
Woche 85	125	116 (92,80%)	79	71 (89,87%)
Woche 91	115	103 (89,57%)	72	66 (91,67%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		Sunitinib (N = 422)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 97	101	89 (88,12%)	63	53 (84,13%)
Woche 103	96	82 (85,42%)	56	50 (89,29%)
Woche 109	79	67 (84,81%)	43	37 (86,05%)
Woche 115	58	50 (86,21%)	32	29 (90,63%)
Woche 121	40	31 (77,50%)	23	18 (78,26%)
Woche 127	26	26 (100,00%)	12	10 (83,33%)
Woche 133	16	16 (100,00%)	6	6 (100,00%)
Woche 139	8	8 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	309	221 (71,52%)	332	237 (71,39%)
Follow-up 2	261	152 (58,24%)	262	147 (56,11%)
FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

Tabelle 4-41: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn	334	325 (97,31%)	333	315 (94,59%)
Woche 4	319	290 (90,91%)	322	297 (92,24%)
Woche 7	299	273 (91,30%)	311	292 (93,89%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 10	275	241 (87,64%)	298	285 (95,64%)
Woche 13	245	216 (88,16%)	263	250 (95,06%)
Woche 17	231	187 (80,95%)	242	213 (88,02%)
Woche 19	218	190 (87,16%)	222	206 (92,79%)
Woche 23	201	164 (81,59%)	208	172 (82,69%)
Woche 25	193	175 (90,67%)	193	185 (95,85%)
Woche 31	178	156 (87,64%)	166	152 (91,57%)
Woche 37	159	143 (89,94%)	143	134 (93,71%)
Woche 43	147	127 (86,39%)	126	118 (93,65%)
Woche 49	136	120 (88,24%)	115	108 (93,91%)
Woche 55	131	115 (87,79%)	107	98 (91,59%)
Woche 61	119	99 (83,19%)	100	87 (87,00%)
Woche 67	116	100 (86,21%)	91	86 (94,51%)
Woche 73	115	97 (84,35%)	87	81 (93,10%)
Woche 79	108	92 (85,19%)	79	67 (84,81%)
Woche 85	101	93 (92,08%)	75	68 (90,67%)
Woche 91	92	84 (91,30%)	69	63 (91,30%)
Woche 97	81	69 (85,19%)	62	52 (83,87%)
Woche 103	78	65 (83,33%)	55	49 (89,09%)
Woche 109	65	57 (87,69%)	42	36 (85,71%)
Woche 115	48	41 (85,42%)	31	28 (90,32%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 121	32	24 (75,00%)	23	18 (78,26%)
Woche 127	23	23 (100,00%)	12	10 (83,33%)
Woche 133	15	15 (100,00%)	6	6 (100,00%)
Woche 139	7	7 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	245	176 (71,84%)	260	194 (74,62%)
Follow-up 2	213	125 (58,69%)	223	131 (58,74%)
FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

Tabelle 4-42: Rücklaufquote des FACT-G-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn	91	87 (95.60%)	89	85 (95.51%)
Woche 4	82	73 (89.02%)	81	70 (86.42%)
Woche 7	74	65 (87.84%)	66	64 (96.97%)
Woche 10	64	56 (87.50%)	62	53 (85.48%)
Woche 13	55	49 (89.09%)	49	43 (87.76%)
Woche 17	50	39 (78.00%)	42	35 (83.33%)
Woche 19	49	40 (81.63%)	37	34 (91.89%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 23	45	37 (82.22%)	31	23 (74.19%)
Woche 25	42	39 (92.86%)	27	25 (92.59%)
Woche 31	40	36 (90.00%)	23	22 (95.65%)
Woche 37	35	34 (97.14%)	19	18 (94.74%)
Woche 43	32	28 (87.50%)	17	16 (94.12%)
Woche 49	30	29 (96.67%)	12	11 (91.67%)
Woche 55	27	26 (96.30%)	11	11 (100.00%)
Woche 61	26	21 (80.77%)	11	10 (90.91%)
Woche 67	26	25 (96.15%)	8	7 (87.50%)
Woche 73	25	21 (84.00%)	7	7 (100.00%)
Woche 79	24	23 (95.83%)	6	6 (100.00%)
Woche 85	24	23 (95.83%)	4	3 (75.00%)
Woche 91	23	19 (82.61%)	3	3 (100.00%)
Woche 97	20	20 (100.00%)	1	1 (100.00%)
Woche 103	18	17 (94.44%)	1	1 (100.00%)
Woche 109	14	10 (71.43%)	1	1 (100.00%)
Woche 115	10	9 (90.00%)	1	1 (100.00%)
Woche 121	8	7 (87.50%)	0	0 (0.0%)
Woche 127	3	3 (100.00%)	0	0 (0.0%)
Woche 133	1	1 (100.00%)	0	0 (0.0%)
Woche 139	1	1 (100.00%)	0	0 (0.0%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		**Sunitinib (N = 89)**	
Rücklaufquote FACT-G	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Follow-up 1	64	45 (70.31%)	72	43 (59.72%)
Follow-up 2	48	27 (56.25%)	39	16 (41.03%)
FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FACT-G über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FACT-G	425	389	82,78 (14,92)	5,00 (2,89)	422	380	80,89 (15,79)	1,70 (2,89)	3,30 [1,82; 4,78] < 0,001	0,314 [0,172; 0,457]
PWB	425	392	23,58 (4,57)	1,84 (1,10)	422	383	23,51 (4,77)	-0,23 (1,10)	2,07 [1,59; 2,54] < 0,001	0,613 [0,469; 0,757]
EWB	425	391	17,58 (4,35)	1,43 (0,87)	422	383	16,75 (4,75)	1,13 (0,87)	0,31 [-0,08; 0,70] 0,124	0,110 [-0,031; 0,251]
FWB	425	392	18,85 (6,43)	1,92 (1,22)	422	383	18,39 (6,62)	0,98 (1,22)	0,95 [0,35; 1,55] 0,002	0,222 [0,081; 0,363]
SWB	425	392	22,76 (5,29)	0,36 (1,02)	422	384	22,29 (5,30)	0,17 (1,02)	0,19 [-0,30; 0,69] 0,445	0,055 [-0,086; 0,196]

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FACT-G	334	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	333	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24] < 0,001	0,361 [0,201; 0,521]
PWB	334	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	333	306	24,29 (4,27)	-0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54] < 0,001	0,632 [0,471; 0,794]
EWB	334	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	333	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [-0,07; 0,78] 0,105	0,130 [-0,028; 0,288]
FWB	334	312	19,70 (5,90)	1,95 (1,27)	333	306	19,50 (6,04)	0,96 (1,27)	0,99 [0,34; 1,65] 0,003	0,239 [0,081; 0,397]
SWB	334	312	22,77 (5,58)	0,56 (1,07)	333	307	22,32 (5,32)	0,12 (1,07)	0,43 [-0,12; 0,99] 0,128	0,122 [-0,036; 0,280]

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FACT-G	91	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	89	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [-1,74; 5,73] 0,293	0,166 [-0,147; 0,480]
PWB	91	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	89	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49] < 0,001	0,558 [0,239; 0,877]
EWB	91	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	89	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [-0,85; 1,05] 0,833	0,033 [-0,280; 0,346]
FWB	91	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	89	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [-0,70; 2,25] 0,301	0,163 [-0,150; 0,477]
SWB	91	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	89	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	-0,82 [-1,90; 0,26] 0,136	-0,236 [-0,550; 0,078]

EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FWB = *Functional Well-Being*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PWB = *Physical Well-Being*; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB = *Social Well-Being*

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

In Tabelle 4-43 ist die Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G über den Beobachtungszeitraum insgesamt dargestellt.

In der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der mittleren Änderung sowohl des FACT-G-Gesamtscores als auch der Subskalen PWB (*Physical Well-Being*) und FWB (*Functional Well-Being*). Bei Betrachtung des Hedges' g kann allerdings nur für den PWB in beiden Populationen von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall jeweils vollständig oberhalb von 0,2 liegt (Gesamtpopulation: SMD = 0,613 [95 %-KI: 0,469; 0,757]; Teilpopulation a: SMD = 0,632 [95 %-KI: 0,471; 0,794]). Für den Gesamtscore kann in Teilpopulation a von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,361 [95 -KI: 0,201; 0,521]). Im Falle des FWB schließt das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g jeweils den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subskalen EWB (*Emotional Well-Being*) und SWB (*Social Well-Being*) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigt sich nur für den PWB ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (SMD = 0,558 [95 %-KI: 0,239; 0,877]). Für den Gesamtscore und die Subskalen EWB, FWB und SWB ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

In der Gesamtschau kann somit für die mittlere Änderung des körperlichen Wohlbefindens gemäß FACT-PWB unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation sowie für die mittlere Änderung des FACT-G-Gesamtscores in der Teilpopulation a von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden. Hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt (FACT-G-Gesamtscore) und des funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens liegen keine klinisch relevanten Effekte zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse 1 untersucht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G-Gesamtscore (siehe Tabelle 4-44) und der Subskalen des FACT-G (siehe Tabelle 4-45).

Bezüglich des FACT-G-Gesamtscores ergeben die Auswertungen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 5 bzw. 8 Punkte jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab in der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-44).

Die Auswertungen für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) ergeben für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores für beide MID keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-44).

In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) hingegen ist der Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores bei beiden MID statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-44), obwohl auf Basis der mittleren Änderung des FACT-G-Gesamtscores kein signifikanter Effekt gezeigt werden konnte.

Bezüglich der Subskala PWB bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse: in allen drei Patientenpopulationen zeigt sich für beide MID (2 bzw. 3 Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-45).

Bezüglich der Subskala EWB zeigen sich in den drei Patientenpopulationen keine konsistenten statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-45).

Bezüglich der Subskala FWB zeigen sich in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) keine konsistenten statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-45). In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergeben sich in der Sensitivitätsanalyse für FWB statistisch signifikante Effekte zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab für beide MID (siehe Tabelle 4-45), obwohl auf Basis der mittleren Änderung jeweils kein signifikanter Effekt gezeigt werden konnte.

Bezüglich der Subskala SWB bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse: in allen drei Patientenpopulationen ergeben sich keine statistisch signifikanten Vorteile zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-45).

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(2)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FACT-G MID 5	425	167 (39,3)	258 (60,7)	23,13 [18,99; 29,14]	422	175 (41,5)	247 (58,5)	19,58 [11,63; 23,72]	0,79 [0,634; 0,975]	0,028
FACT-G MID 8	425	136 (32,0)	289 (68,0)	29,21 [24,64; N.A.]	422	140 (33,2)	282 (66,8)	24,00 [19,81; N.A.]	0,79 [0,619; 0,998]	0,049
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FACT-G MID 5	334	134 (40,1)	200 (59,9)	23,13 [17,97; 29,14]	333	136 (40,8)	197 (59,2)	22,37 [16,69; 26,58]	0,87 [0,682; 1,103]	0,244
FACT-G MID 8	334	108 (32,3)	226 (67,7)	28,58 [24,64; N.A.]	333	110 (33,0)	223 (67,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,85 [0,650; 1,110]	0,232
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FACT-G MID 5	91	33 (36,3)	58 (63,7)	23,79 [13,04; N.A.]	89	39 (43,8)	50 (56,2)	10,38 [3,75; 15,21]	0,54 [0,331; 0,870]	0,012
FACT-G MID 8	91	28 (30,8)	63 (69,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	30 (33,7)	59 (66,3)	17,05 [6,31; N.A.]	0,57 [0,332; 0,972]	0,039

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet (2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate										

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der FACT-G-Subskalen

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
PWB MID 2	425	178 (41,9)	247 (58,1)	21,55 [17,87; 25,50]	422	214 (50,7)	208 (49,3)	11,60 [8,77; 16,23]	0,67 [0,547; 0,818]	< 0,001
PWB MID 3	425	142 (33,4)	283 (66,6)	29,44 [23,13; N.A.]	422	183 (43,4)	239 (56,6)	16,92 [11,17; 19,84]	0,62 [0,496; 0,772]	< 0,001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
EWB MID 2	425	101 (23,8)	324 (76,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	422	103 (24,4)	319 (75,6)	30,49 [25,50; N.A.]	0,80 [0,606; 1,056]	0,116
EWB MID 3	425	82 (19,3)	343 (80,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	422	87 (20,6)	335 (79,4)	30,49 [29,50; N.A.]	0,78 [0,573; 1,053]	0,104
FWB MID 2	425	173 (40,7)	252 (59,3)	20,07 [16,62; 26,74]	422	185 (43,8)	237 (56,2)	15,97 [11,37; 21,19]	0,76 [0,618; 0,942]	0,012
FWB MID 3	425	157 (36,9)	268 (63,1)	24,08 [19,68; 29,44]	422	157 (37,2)	265 (62,8)	20,96 [15,97; 26,68]	0,80 [0,642; 1,006]	0,056
SWB MID 2	425	146 (34,4)	279 (65,7)	26,48 [20,07; 31,77]	422	124 (29,4)	298 (70,6)	24,94 [22,83; 29,11]	1,02 [0,801; 1,304]	0,858
SWB MID 3	425	110 (25,9)	315 (74,1)	31,77 [28,58; N.A.]	422	91 (21,6)	331 (78,4)	27,70 [25,20; N.A.]	0,99 [0,748; 1,321]	0,968
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
PWB MID 2	334	145 (43,4)	189 (56,6)	20,80 [16,62; 24,97]	333	169 (50,8)	164 (49,3)	13,14 [9,65; 19,32]	0,73 [0,581; 0,909]	0,005
PWB MID 3	334	114 (34,1)	220 (65,9)	27,79 [23,00; N.A.]	333	141 (42,3)	192 (57,7)	18,69 [11,80; 23,82]	0,68 [0,529; 0,870]	0,002

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
EWB MID 2	334	77 (23,0)	257 (77,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	76 (22,8)	257 (77,2)	30,49 [29,50; N.A.]	0,89 [0,649; 1,226]	0,482
EWB MID 3	334	64 (19,2)	270 (80,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	64 (19,2)	269 (80,8)	30,49 [29,50; N.A.]	0,88 [0,620; 1,243]	0,464
FWB MID 2	334	140 (41,9)	194 (58,1)	19,45 [15,24; 26,74]	333	151 (45,4)	182 (54,7)	18,37 [11,53; 22,87]	0,81 [0,645; 1,025]	0,080
FWB MID 3	334	129 (38,6)	205 (61,4)	23,72 [16,76; 29,44]	333	131 (39,3)	202 (60,7)	21,19 [14,78; 27,43]	0,85 [0,668; 1,089]	0,202
SWB MID 2	334	112 (33,5)	222 (66,5)	28,58 [20,96; N.A.]	333	100 (30,0)	233 (70,0)	26,94 [23,72; 29,60]	1,06 [0,810; 1,394]	0,661
SWB MID 3	334	82 (24,6)	252 (75,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	75 (22,5)	258 (77,5)	29,60 [25,20; N.A.]	0,99 [0,720; 1,353]	0,935
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
PWB MID 2	91	33 (36,2)	58 (63,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	45 (50,6)	44 (49,4)	7,06 [2,46; 14,95]	0,48 [0,300; 0,755]	0,002
PWB MID 3	91	28 (30,8)	63 (69,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	42 (47,2)	47 (52,8)	9,26 [3,75; 15,05]	0,44 [0,270; 0,716]	< 0,001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FACT-G	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
EWB MID 2	91	24 (26,4)	67 (73,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	27 (30,3)	62 (69,7)	14,95 [11,07; N.A.]	0,57 [0,326; 1,011]	0,054
EWB MID 3	91	18 (19,8)	73 (80,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	23 (25,8)	66 (74,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,53 [0,281; 0,985]	0,045
FWB MID 2	91	33 (36,3)	58 (63,7)	23,79 [15,24; N.A.]	89	34 (38,2)	55 (61,8)	15,05 [5,32; 21,91]	0,54 [0,322; 0,897]	0,018
FWB MID 3	91	28 (30,8)	63 (69,2)	26,32 [19,02; N.A.]	89	26 (29,2)	63 (70,8)	15,97 [7,69; N.A.]	0,55 [0,310; 0,979]	0,042
SWB MID 2	91	34 (37,4)	57 (62,6)	19,84 [15,70; 29,60]	89	24 (27,0)	65 (73,0)	15,21 [7,69; 22,83]	0,96 [0,552; 1,684]	0,898
SWB MID 3	91	28 (30,8)	63 (69,2)	23,95 [19,55; 29,60]	89	16 (18,0)	73 (82,0)	22,83 [N.A.; N.A.]	1,13 [0,582; 2,181]	0,725

EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FWB = *Functional Well-Being*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PWB = *Physical Well-Being*; SWB = *Social Well-Being*

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G pro Behandlungsarm grafisch dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell.

In der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) verbessert sich der Gesamtscore für den FACT-G bei den Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab bis Woche 103 (siehe Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11). Die Patienten zeigen somit eine Verbesserung ihrer Lebensqualität über einen langen Zeitraum. Bei den Patienten unter Sunitinib schwanken die Werte im Zeitverlauf im Bereich des Ausgangswertes. Ab Woche 121 wird die Patientenzahl zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten pro Behandlungsarm). In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigen sich keine deutlichen Unterschiede im Verlauf der Kurven (siehe Abbildung 4-11).

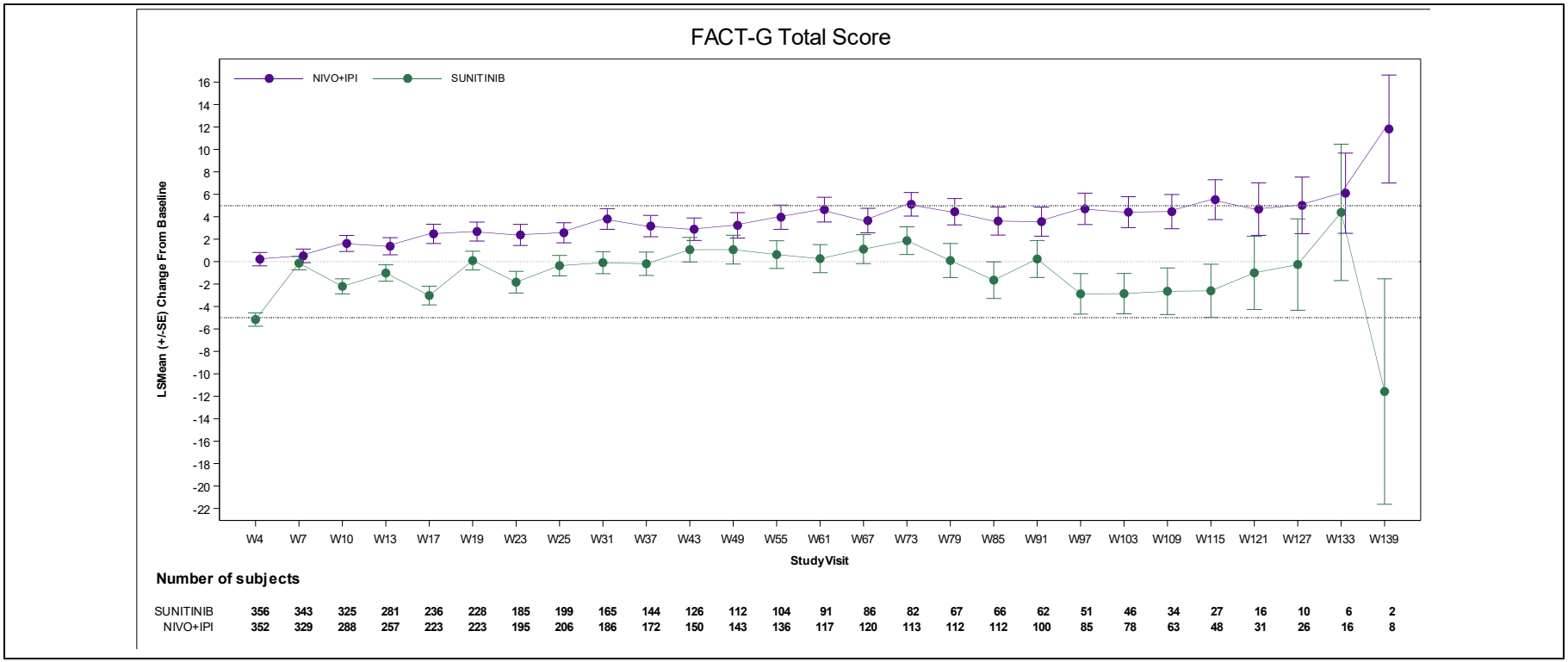
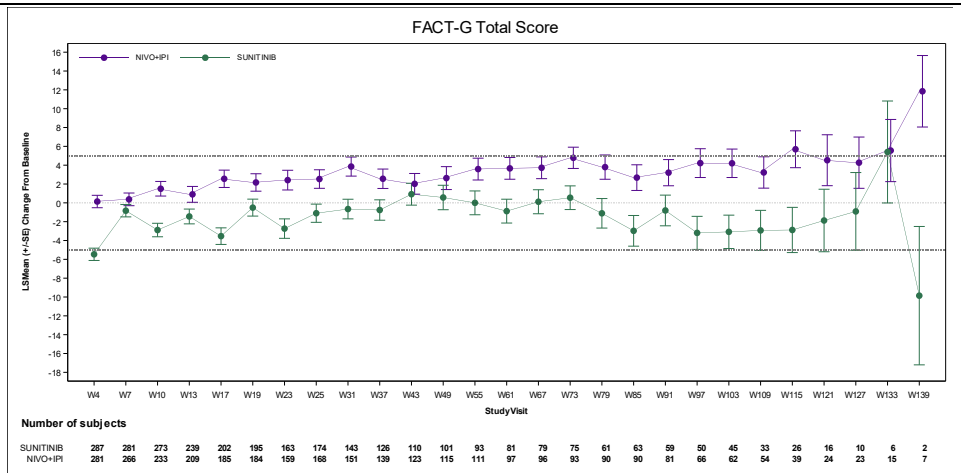


Abbildung 4-10: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FACT-G-Gesamtscore (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

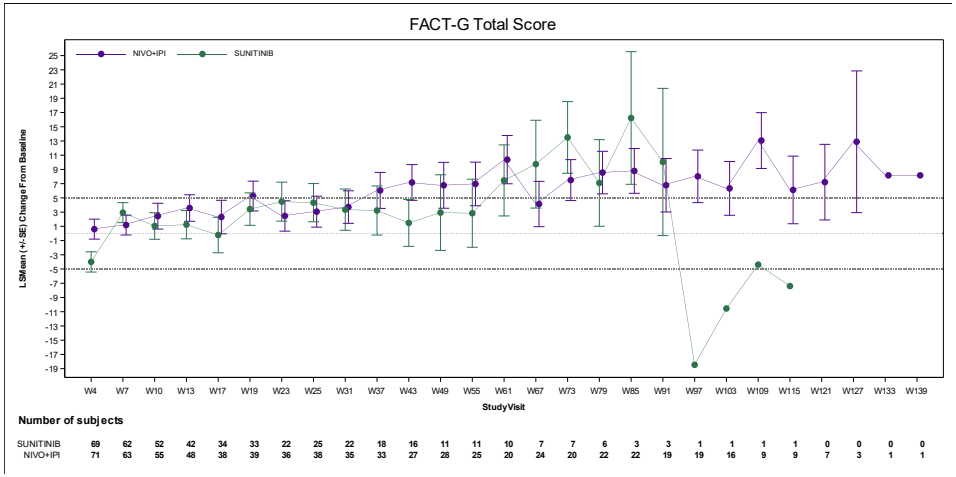


Abbildung 4-11: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FACT-G-Gesamtscore (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

Die Sensitivitätsanalyse 2 zum zeitlichen Verlauf der Subskala PWB bestätigt in allen drei Populationen des Ergebnis der Hauptanalyse, da die Kurve für die Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab jeweils deutlich über der Kurve der Sunitinib-Patienten verläuft (siehe Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13). Die Auswertung zeigt somit eine besseres körperliches Wohlbefinden der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab.

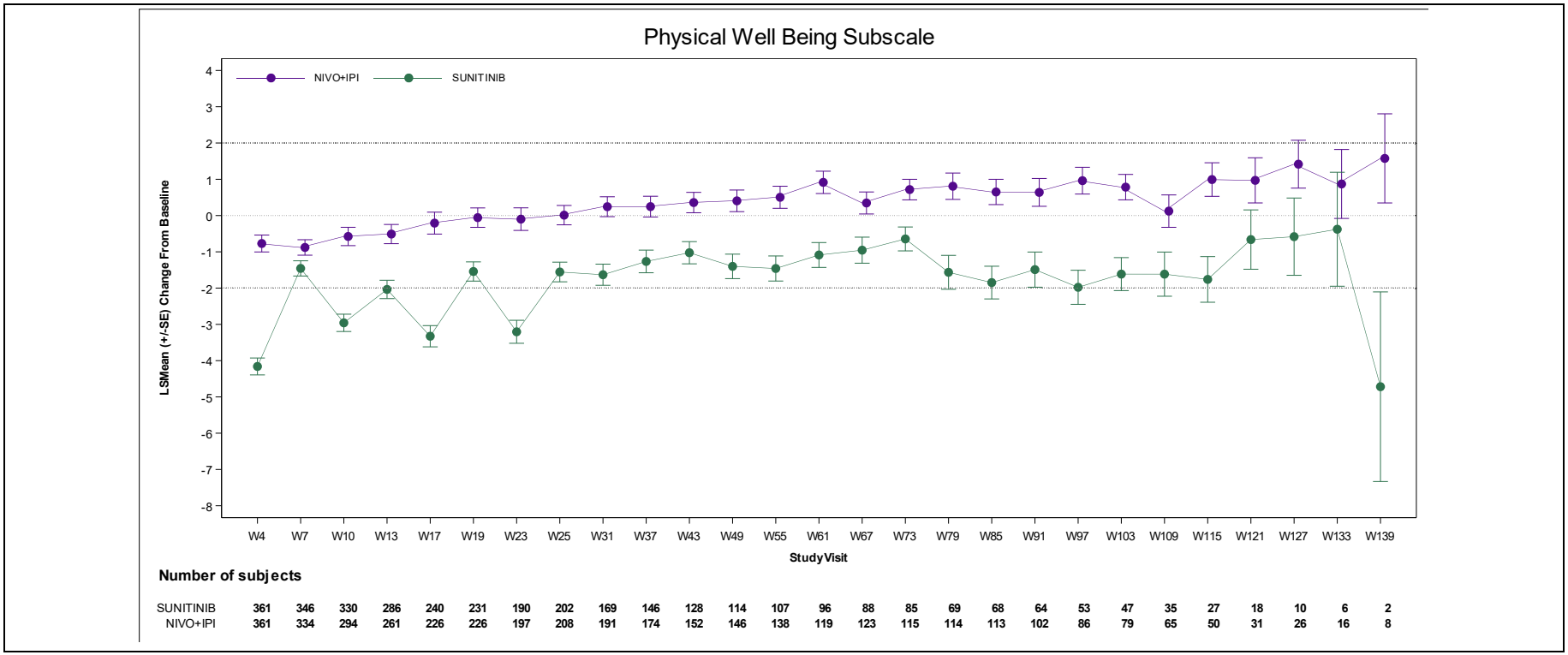
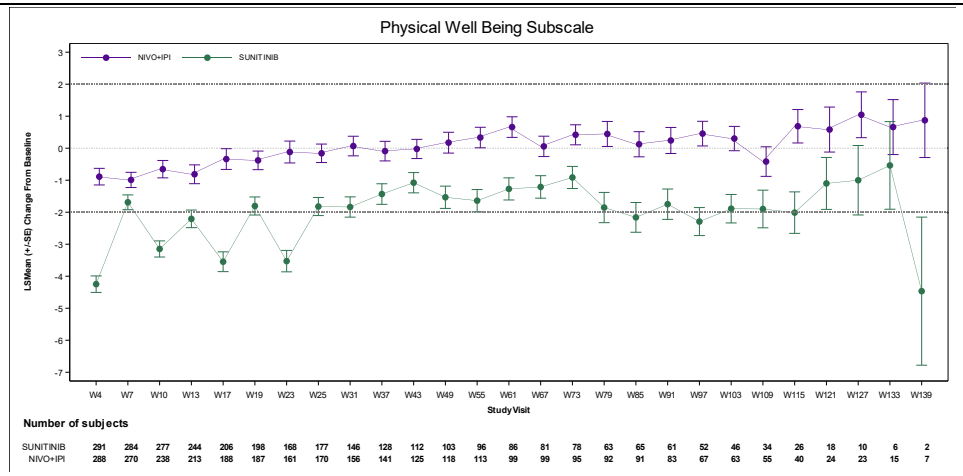


Abbildung 4-12: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des PWB-Score (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

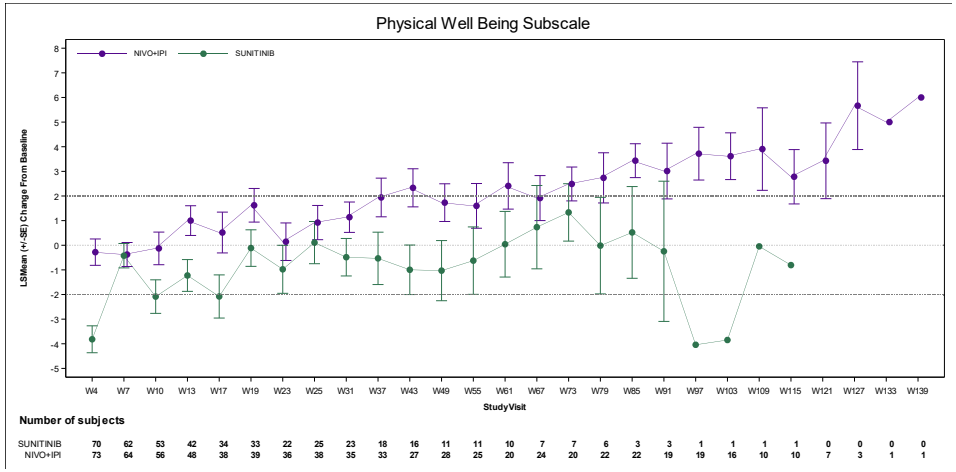


Abbildung 4-13: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des PWB-Score (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

Die weiteren Sensitivitätsanalysen zu den Subskalen FWB, EWB und SWB zeigen keine deutlichen Unterschiede der jeweiligen Änderungen im Zeitverlauf und bestätigen somit ebenfalls die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-19).

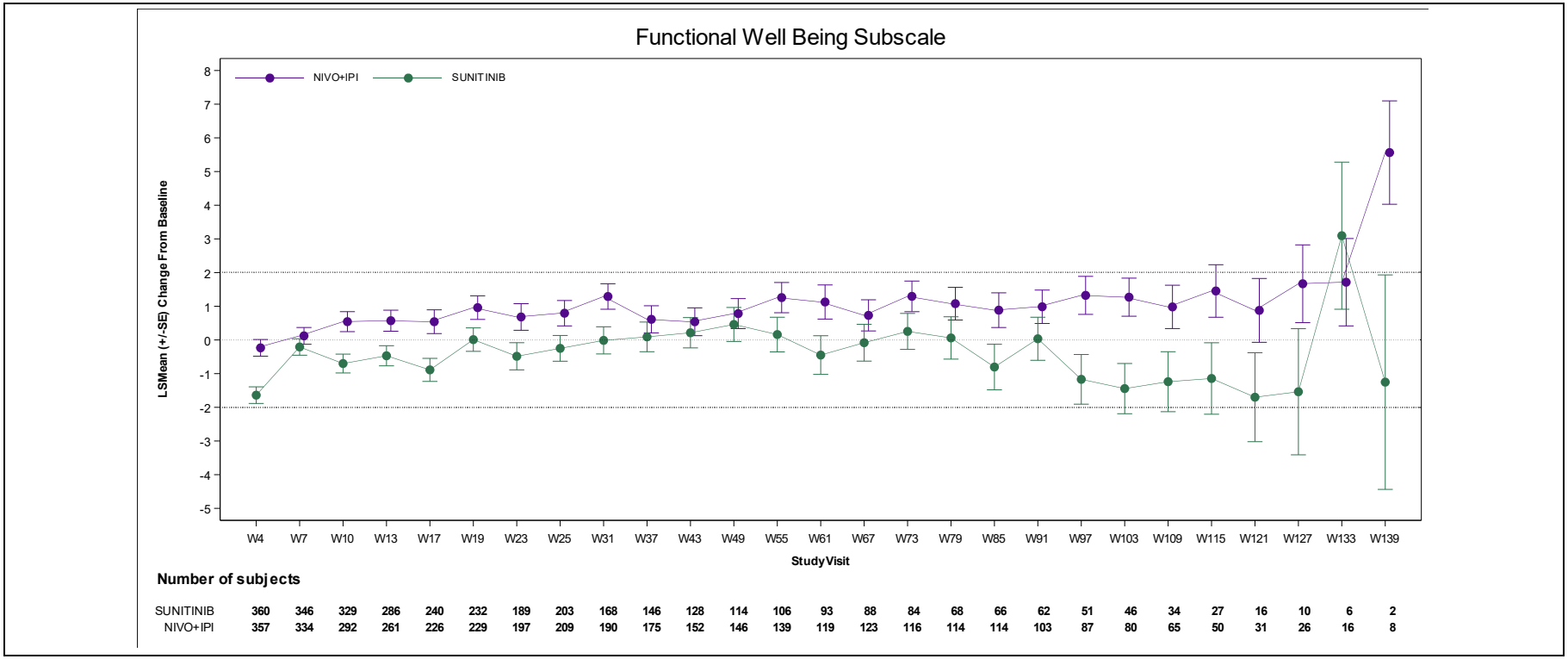
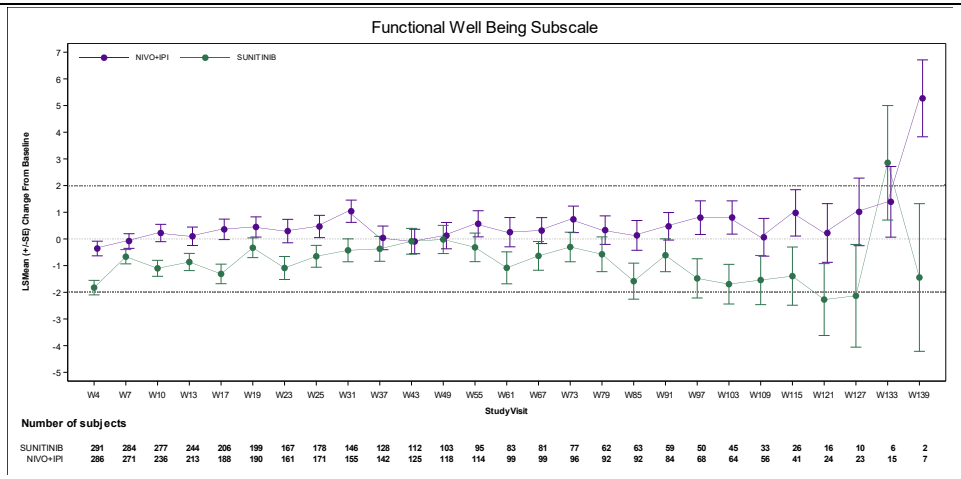


Abbildung 4-14: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FWB-Score (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

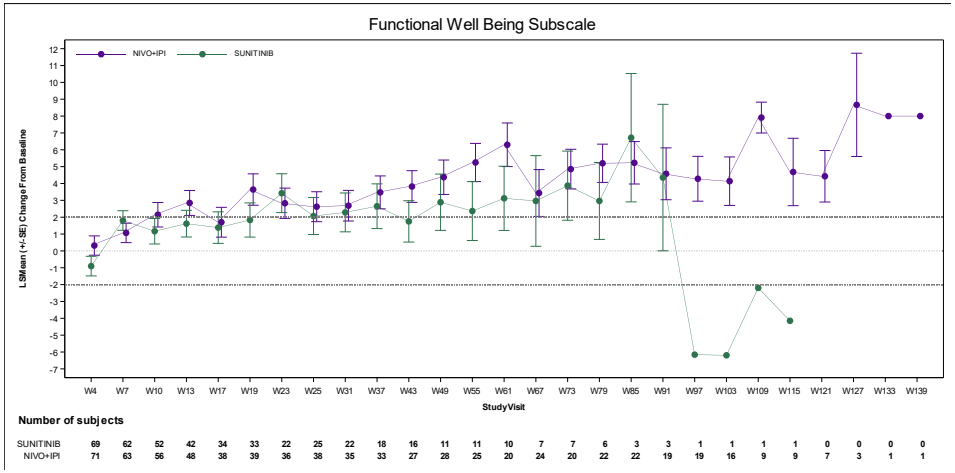


Abbildung 4-15: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des FWB-Score (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

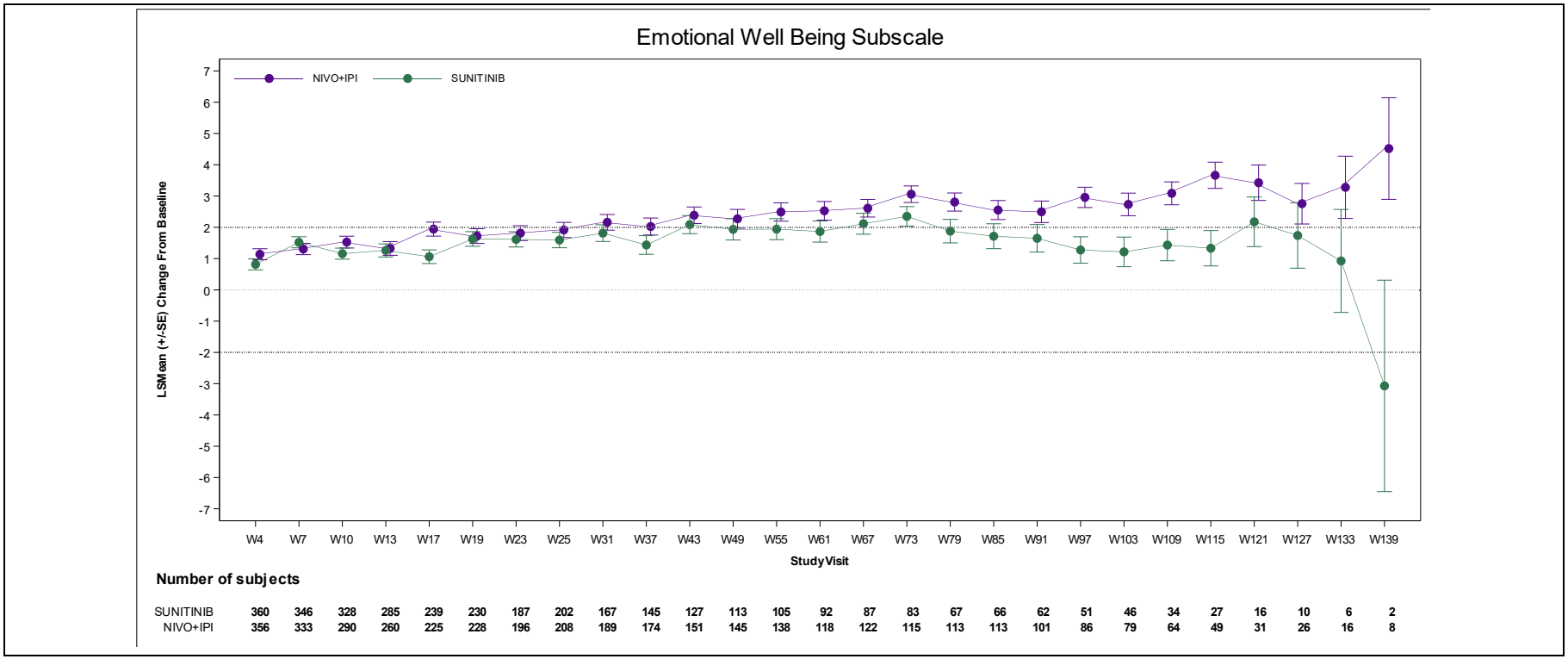
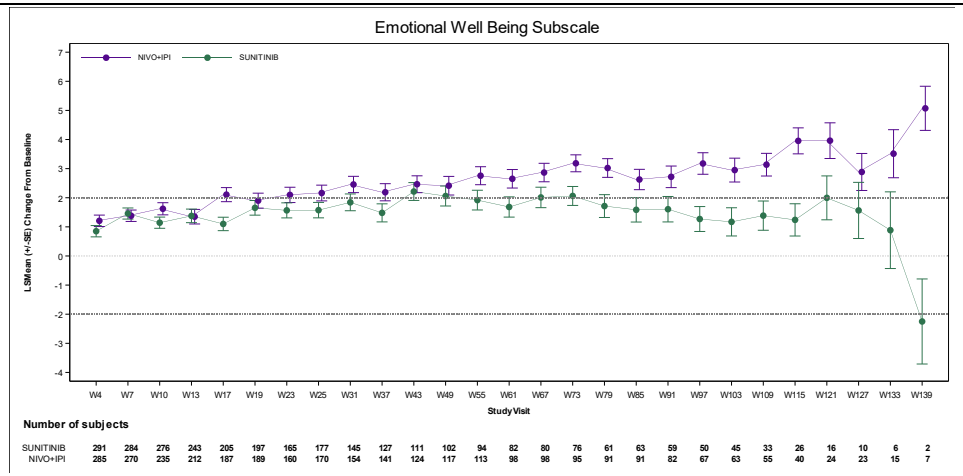


Abbildung 4-16: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des EWB-Score (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

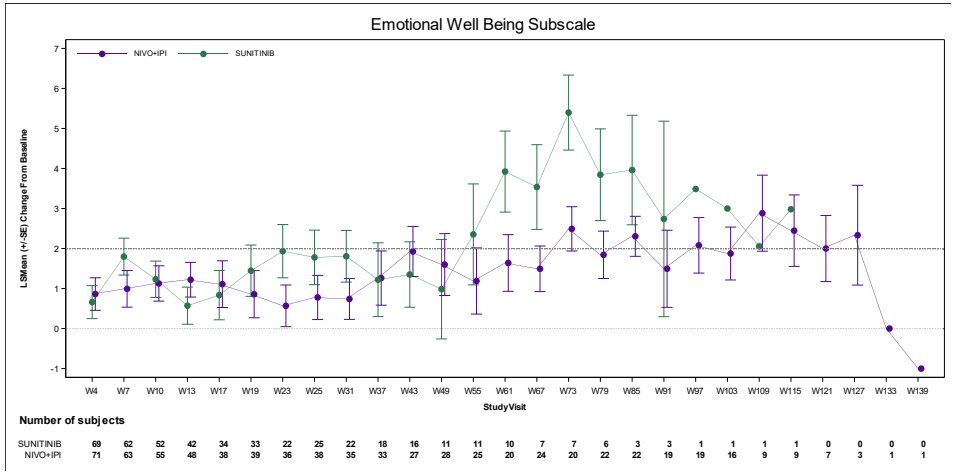


Abbildung 4-17: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des EWB-Score (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

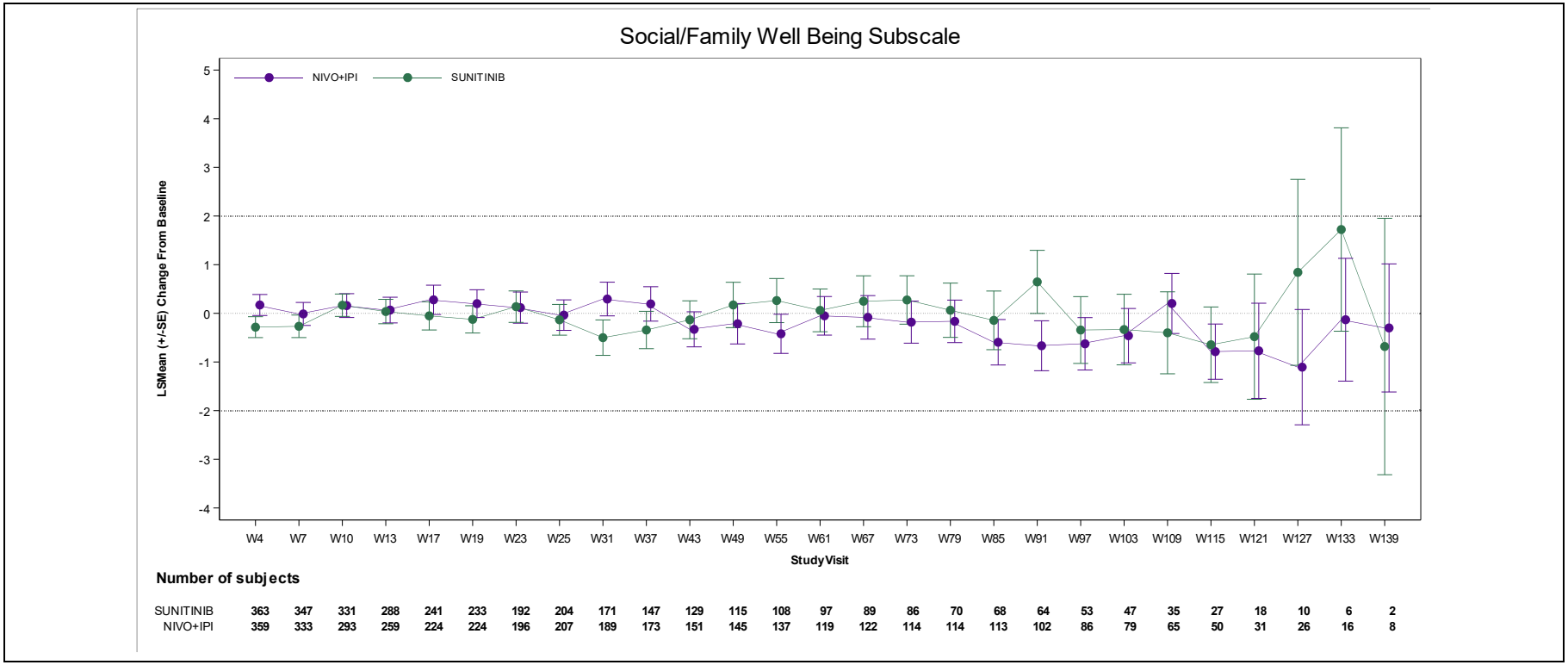
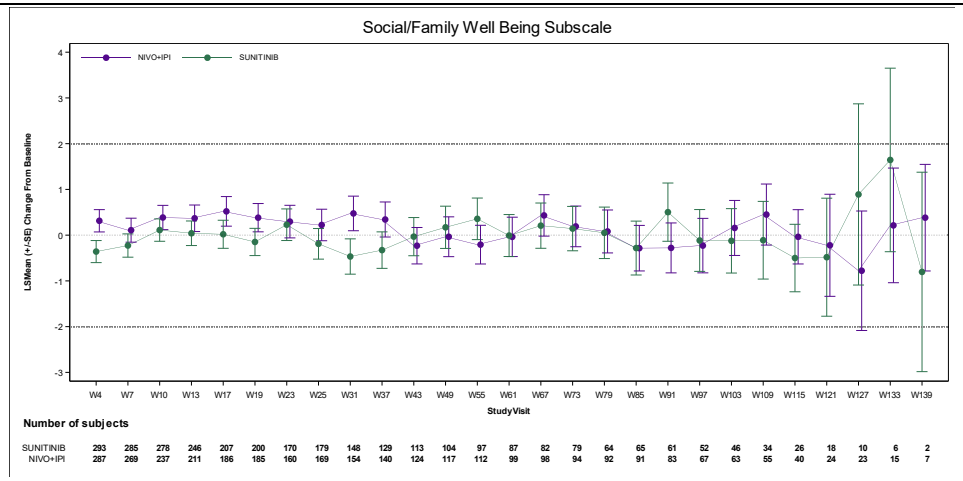


Abbildung 4-18: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des SWB-Score (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

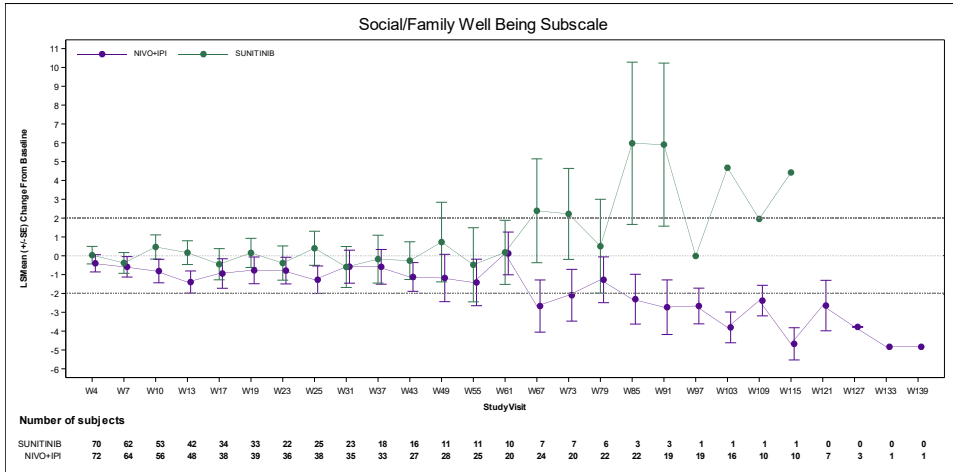


Abbildung 4-19: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf des SWB-Score (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, der Fragebogen ist eine Weiterentwicklung des FKSI-15. Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität. Alle Fragen werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine hohe Belastung durch die Erkrankung wieder. Ein FKSI-Fragebogen war auswertbar, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden. Auswertungen zum FKSI-15 waren in der Studie nicht a priori geplant. Basierend auf den erhobenen Daten zum FKSI-19 wurden für das vorliegende Dossier post hoc Analysen zum FKSI-15 durchgeführt. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) des FKSI-15 unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, definiert als Verringerung des FKSI-15 um mindestens 3 bzw. 5 Punkte (validierte MID) Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 3 bzw. 5 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein. ▪ Änderung des FKSI-19-Gesamtscores über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-15 und FKSI-19 (ANCOVA-Modell)

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; ITT = *Intention To Treat*; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FKSI-19-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-48: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Gesamtpopulation)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		**Sunitinib (N = 422)**	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	425	413 (97,18%)	422	400 (94,79%)
Woche 4	401	365 (91,02%)	403	366 (90,82%)
Woche 7	372	340 (91,40%)	377	358 (94,96%)
Woche 10	338	296 (87,57%)	360	337 (93,61%)
Woche 13	300	263 (87,67%)	310	293 (94,52%)
Woche 17	281	224 (79,72%)	284	249 (87,68%)
Woche 19	267	228 (85,39%)	259	238 (91,89%)
Woche 23	246	200 (81,30%)	239	197 (82,43%)
Woche 25	235	211 (89,79%)	220	210 (95,45%)
Woche 31	218	196 (89,91%)	189	175 (92,59%)
Woche 37	194	178 (91,75%)	162	150 (92,59%)
Woche 43	179	153 (85,47%)	143	134 (93,71%)
Woche 49	166	149 (89,76%)	126	117 (92,86%)
Woche 55	158	140 (88,61%)	118	110 (93,22%)
Woche 61	145	118 (81,38%)	111	102 (91,89%)
Woche 67	142	126 (88,73%)	99	92 (92,93%)
Woche 73	140	120 (85,71%)	94	88 (93,62%)
Woche 79	132	114 (86,36%)	85	73 (85,88%)
Woche 85	125	115 (92,00%)	79	72 (91,14%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 425)		Sunitinib (N = 422)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 91	115	102 (88,70%)	72	67 (93,06%)
Woche 97	101	88 (87,13%)	63	55 (87,30%)
Woche 103	96	83 (86,46%)	56	50 (89,29%)
Woche 109	79	66 (83,54%)	43	37 (86,05%)
Woche 115	58	50 (86,21%)	32	29 (90,63%)
Woche 121	40	32 (80,00%)	23	20 (86,96%)
Woche 127	26	25 (96,15%)	12	10 (83,33%)
Woche 133	16	15 (93,75%)	6	5 (83,33%)
Woche 137	8	8 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	309	221 (71,52%)	332	237 (71,39%)
Follow-up 2	261	152 (58,24%)	262	146 (55,73%)
FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

Tabelle 4-49: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation a)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	334	325 (97,31%)	333	316 (94,89%)
Woche 4	319	290 (90,91%)	322	296 (91,93%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 7	298	274 (91,95%)	311	294 (94,53%)
Woche 10	274	239 (87,23%)	298	283 (94,97%)
Woche 13	245	215 (87,76%)	261	250 (95,79%)
Woche 17	231	185 (80,09%)	242	214 (88,43%)
Woche 19	218	188 (86,24%)	222	204 (91,89%)
Woche 23	201	163 (81,09%)	208	174 (83,65%)
Woche 25	193	172 (89,12%)	193	185 (95,85%)
Woche 31	178	160 (89,89%)	166	152 (91,57%)
Woche 37	159	144 (90,57%)	143	132 (92,31%)
Woche 43	147	125 (85,03%)	126	118 (93,65%)
Woche 49	136	121 (88,97%)	114	107 (93,86%)
Woche 55	131	115 (87,79%)	107	99 (92,52%)
Woche 61	119	98 (82,35%)	100	92 (92,00%)
Woche 67	116	101 (87,07%)	91	85 (93,41%)
Woche 73	115	98 (85,22%)	87	81 (93,10%)
Woche 79	108	92 (85,19%)	79	67 (84,81%)
Woche 85	101	92 (91,09%)	75	69 (92,00%)
Woche 91	92	83 (90,22%)	69	64 (92,75%)
Woche 97	81	68 (83,95%)	62	54 (87,10%)
Woche 103	78	65 (83,33%)	55	49 (89,09%)
Woche 109	65	55 (84,62%)	42	36 (85,71%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 334)		Sunitinib (N = 333)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 115	48	40 (83,33%)	31	28 (90,32%)
Woche 121	32	25 (78,13%)	23	20 (86,96%)
Woche 127	23	22 (95,65%)	12	10 (83,33%)
Woche 133	15	14 (93,33%)	6	5 (83,33%)
Woche 139	7	7 (100,00%)	3	2 (66,67%)
Follow-up 1	245	175 (71,43%)	260	194 (74,62%)
Follow-up 2	213	125 (58,69%)	223	130 (58,30%)
FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

Tabelle 4-50: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 (Teilpopulation b)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Studienbeginn (Woche 1)	91	88 (96,70%)	89	84 (94,38%)
Woche 4	82	75 (91,46%)	81	70 (86,42%)
Woche 7	74	66 (89,19%)	66	64 (96,97%)
Woche 10	64	57 (89,06%)	62	54 (87,10%)
Woche 13	55	48 (87,27%)	49	43 (87,76%)
Woche 17	50	39 (78,00%)	42	35 (83,33%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		Sunitinib (N = 89)	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 19	49	40 (81,63%)	37	34 (91,89%)
Woche 23	45	37 (82,22%)	31	23 (74,19%)
Woche 25	42	39 (92,86%)	27	25 (92,59%)
Woche 31	40	36 (90,00%)	23	23 (100,00%)
Woche 37	35	34 (97,14%)	19	18 (94,74%)
Woche 43	32	28 (87,50%)	17	16 (94,12%)
Woche 49	30	28 (93,33%)	12	10 (83,33%)
Woche 55	27	25 (92,59%)	11	11 (100,00%)
Woche 61	26	20 (76,92%)	11	10 (90,91%)
Woche 67	26	25 (96,15%)	8	7 (87,50%)
Woche 73	25	22 (88,00%)	7	7 (100,00%)
Woche 79	24	22 (91,67%)	6	6 (100,00%)
Woche 85	24	23 (95,83%)	4	3 (75,00%)
Woche 91	23	19 (82,61%)	3	3 (100,00%)
Woche 97	20	20 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 103	18	18 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 109	14	11 (78,57%)	1	1 (100,00%)
Woche 115	10	10 (100,00%)	1	1 (100,00%)
Woche 121	8	7 (87,50%)	0	0 (0,0%)
Woche 127	3	3 (100,00%)	0	0 (0,0%)
Woche 133	1	1 (100,00%)	0	0 (0,0%)

	Nivolumab+Ipilimumab (N = 91)		**Sunitinib (N = 89)**	
Rücklaufquote FKSI-19	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)**
Woche 139	1	1 (100,00%)	0	0 (0,0%)
Follow-up 1	64	46 (71,88%)	72	43 (59,72%)
Follow-up 2	48	27 (56,25%)	39	16 (41,03%)
FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der auswertbaren Patienten				

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FKSI-15	425	391	46,61 (7,78)	3,88 (1,70)	422	378	45,99 (8,32)	1,39 (1,70)	2,48 [1,72; 3,25] < 0,001	0,460 [0,316; 0,603]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FKSI-15	334	311	47,86 (6,95)	3,76 (1,77)	333	302	47,58 (7,37)	1,16 (1,77)	2,60 [1,76; 3,43] < 0,001	0,492 [0,332; 0,653]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FKSI-15	91	80	41,75 (8,87)	5,07 (2,15)	89	76	39,65 (8,91)	3,09 (2,16)	1,97 [0,14; 3,81] 0,035	0,337 [0,021; 0,653]

FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Die Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt in allen drei Patientenpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-51). Bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges’ g kann sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das

95 %-Konfidenzintervall jeweils vollständig oberhalb von 0,2 liegt (Gesamtpopulation: SMD = 0,460 [95 %-KI: 0,316; 0,603]; Teilpopulation a: SMD = 0,492 [95 %-KI: 0,332; 0,653]). In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) schließt das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a ein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Sensitivitätsanalysen

In der Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-15 um 3 bzw. 5 Punkte zeigt sich für alle drei Patientenpopulationen bei beiden MID ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-52). In allen Analysen ist unter Nivolumab+Ipilimumab sowohl der Anteil der Patienten mit bestätigter Verschlechterung gemäß FKSI-15 geringer und die Zeit bis zum Auftreten einer dauerhaften Verschlechterung länger als unter Sunitinib. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI" aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-15

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
FKSI-15	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(2)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
MID 3	425	154 (36,2)	271 (63,8)	27,20 [22,93; N.A.]	422	201 (47,6)	221 (52,4)	11,33 [8,35; 18,89]	0,58 [0,472; 0,724]	< 0,001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
FKSI-15	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
MID-5	425	125 (29,4)	300 (70,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	422	148 (35,1)	274 (64,9)	23,52 [19,45; 26,94]	0,65 [0,512; 0,831]	< 0,001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
MID 3	334	124 (37,1)	210 (62,9)	25,89 [22,41; N.A.]	333	155 (46,6)	178 (53,5)	18,04 [9,69; 21,09]	0,66 [0,520; 0,838]	< 0,001
MID-5	334	98 (29,3)	236 (70,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	114 (34,2)	219 (65,8)	24,34 [21,09; 28,78]	0,72 [0,552; 0,951]	0,020
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
MID 3	91	30 (33,0)	61 (67,0)	27,89 [15,24; N.A.]	89	46 (51,7)	43 (48,3)	5,32 [3,65; 11,07]	0,37 [0,227; 0,602]	< 0,001
MID-5	91	27 (29,7)	64 (70,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	89	34 (38,2)	55 (61,8)	9,89 [5,78; 21,91]	0,45 [0,264; 0,767]	0,003

FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate

Die Sensitivitätsanalyse 2 zur Änderung des FKSI-19 über den Beobachtungszeitraum insgesamt bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse zur Änderung des FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum. In allen drei Patientenpopulationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Auf Basis von Hedges' g kann sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulation a von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (siehe Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI" aus CA209-214: Änderung des FKSI-19 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FKSI-19	425	391	60,13 (9,73)	5,13 (2,11)	422	380	59,48 (10,25)	1,47 (2,11)	3,66 [2,70; 4,62] < 0,001	0,539 [0,395; 0,683]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FKSI-19	334	311	61,73 (8,63)	4,71 (2,20)	333	304	61,49 (8,99)	0,89 (2,20)	3,81 [2,76; 4,86] < 0,001	0,574 [0,413; 0,735]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FKSI-19	91	80	53,90 (11,23)	6,30 (2,67)	89	76	51,44 (11,04)	3,33 (2,68)	2,97 [0,69; 5,25] 0,011	0,406 [0,089; 0,723]

FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI pro Behandlungsarm grafisch dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell. In der Gesamtpopulation verbessert sich der Score für den FKSI-15 bzw. FKSI-19 bei den Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab bis Woche 115 (siehe Abbildung 4-20 und Abbildung 4-22). Die Patienten zeigen also eine dauerhafte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Nivolumab+Ipilimumab. Bei den Patienten unter Sunitinib scheint es anfänglich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität zu kommen, die Werte stabilisieren sich jedoch im Zeitverlauf im Bereich des Ausgangswertes. Ab Woche 121 wird die Patientenzahl zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten pro Behandlungsarm).

Die grafische Auswertung des zeitlichen Verlaufs der Änderung des FKSI-15 bzw. FKSI-19 für Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) ergibt ein mit der Gesamtpopulation vergleichbares Bild (siehe Abbildung 4-21 und Abbildung 4-23).

Bei Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) kommt es in beiden Behandlungsarmen zu einem stärkeren Anstieg der FKSI-15- bzw. FKSI-19-Werte als in der Gesamtpopulation, aber auch hier zeigen die Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten unter Sunitinib (siehe Abbildung 4-21 und Abbildung 4-23).

In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 3 die Ergebnisse der Hauptanalyse.

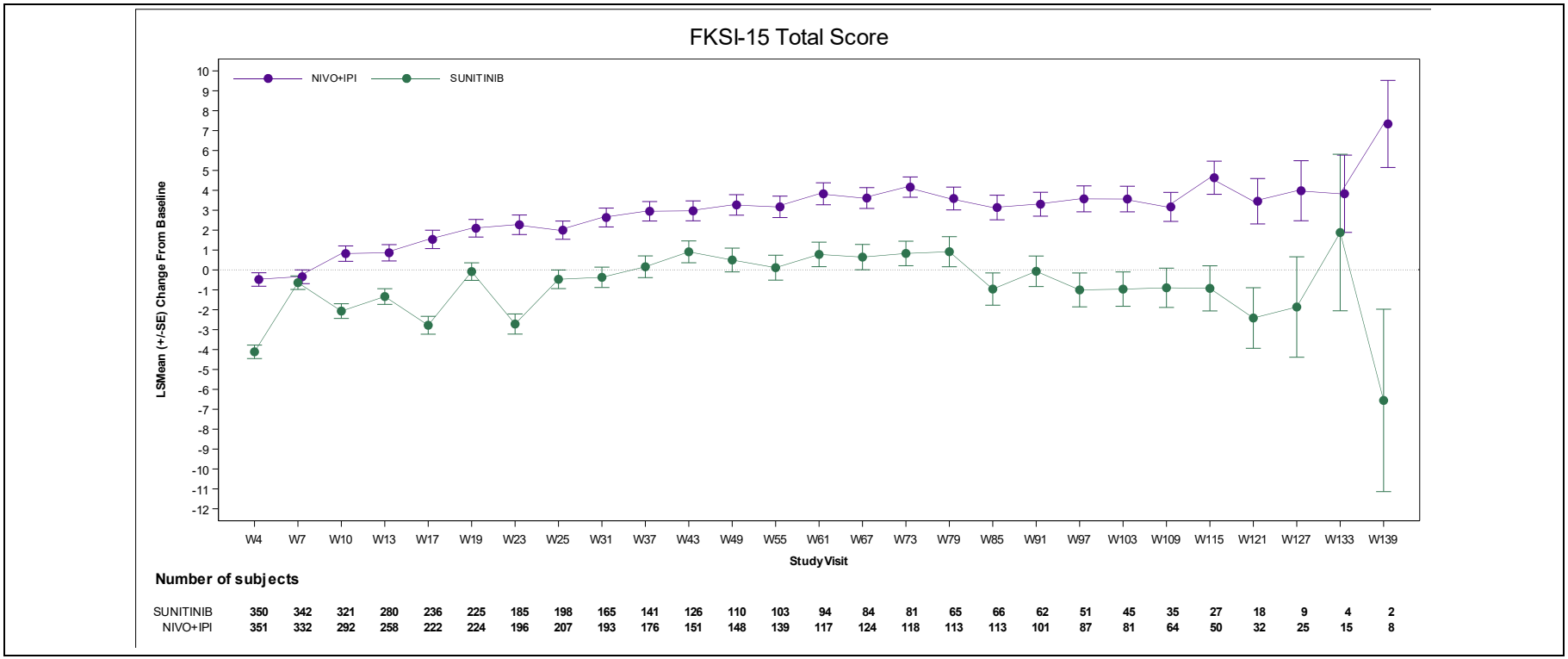
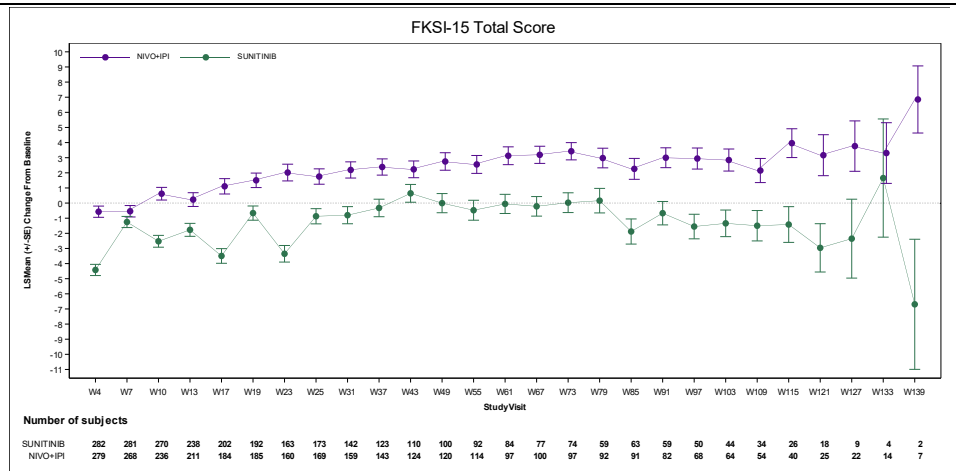


Abbildung 4-20: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-15 (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

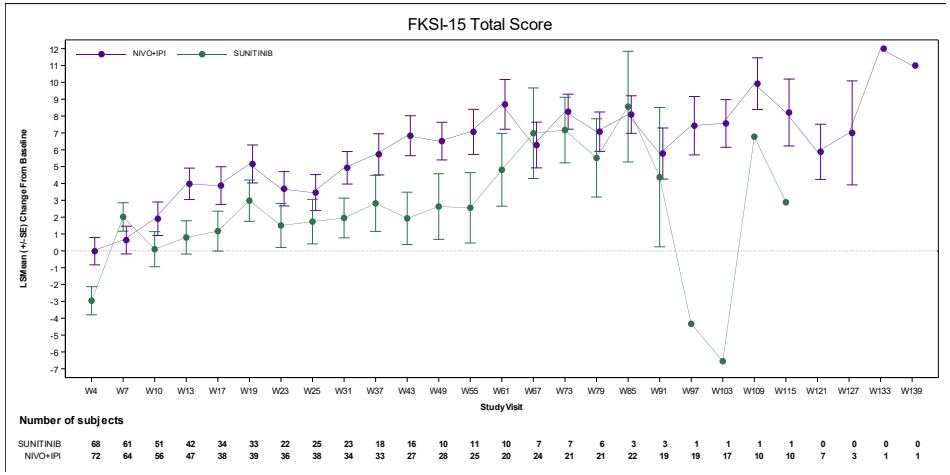


Abbildung 4-21: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-15 (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

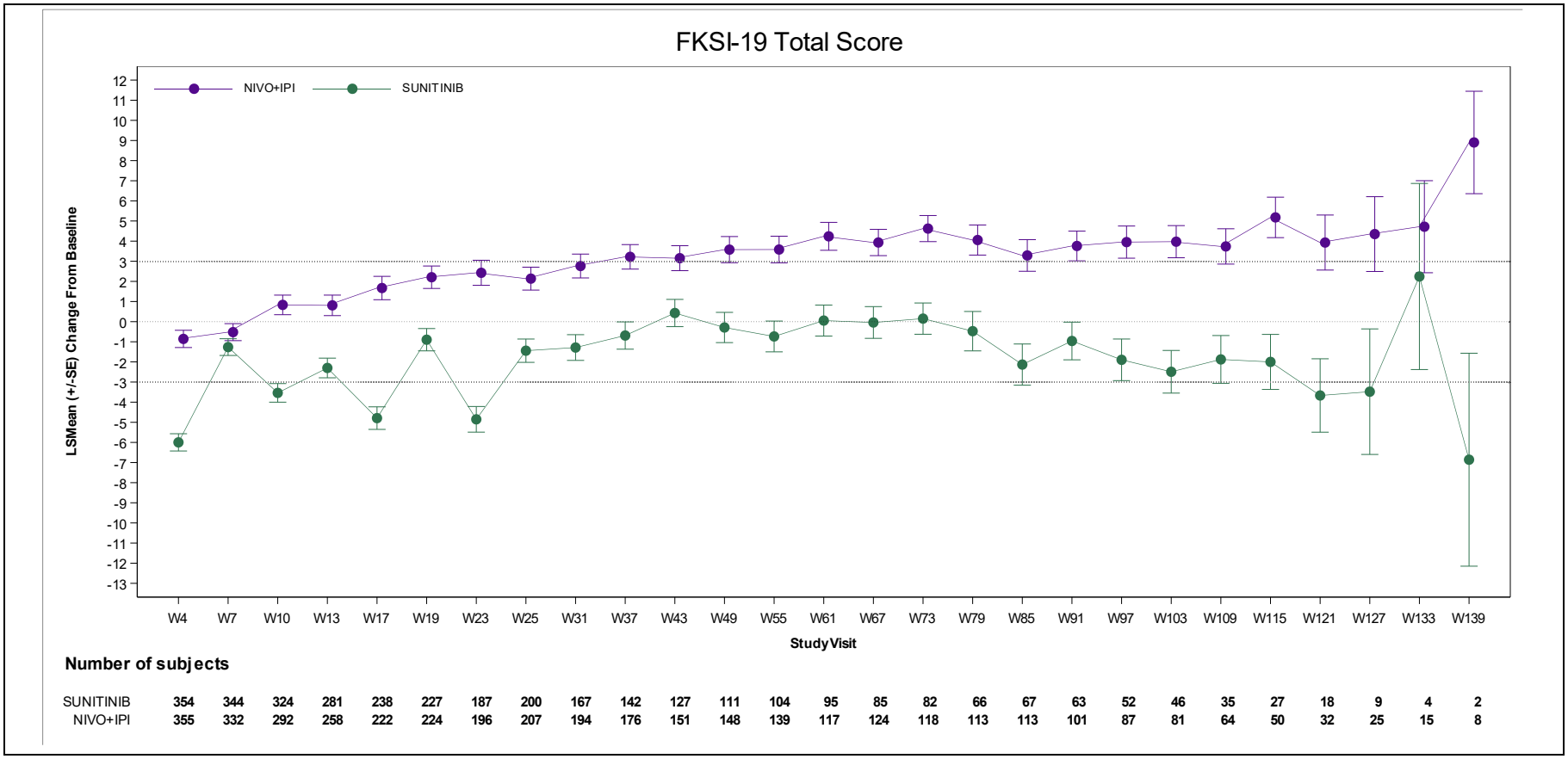
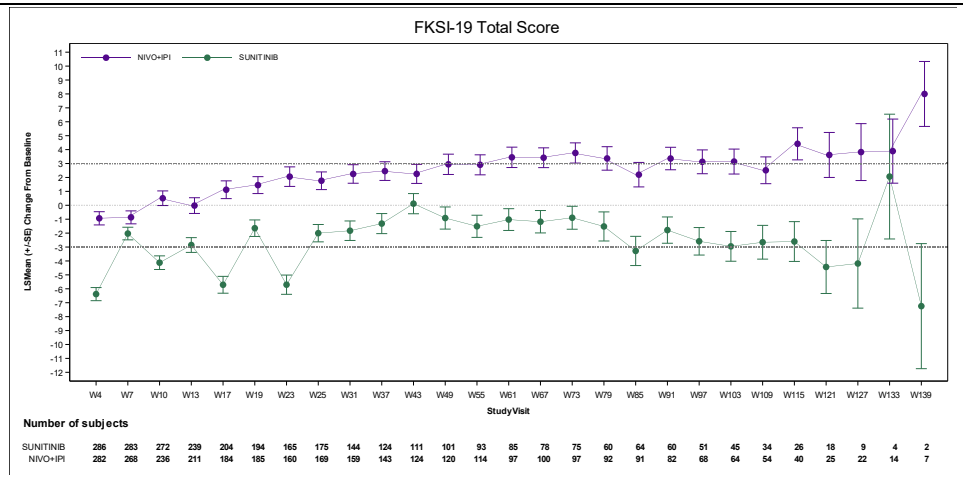


Abbildung 4-22: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-19 (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

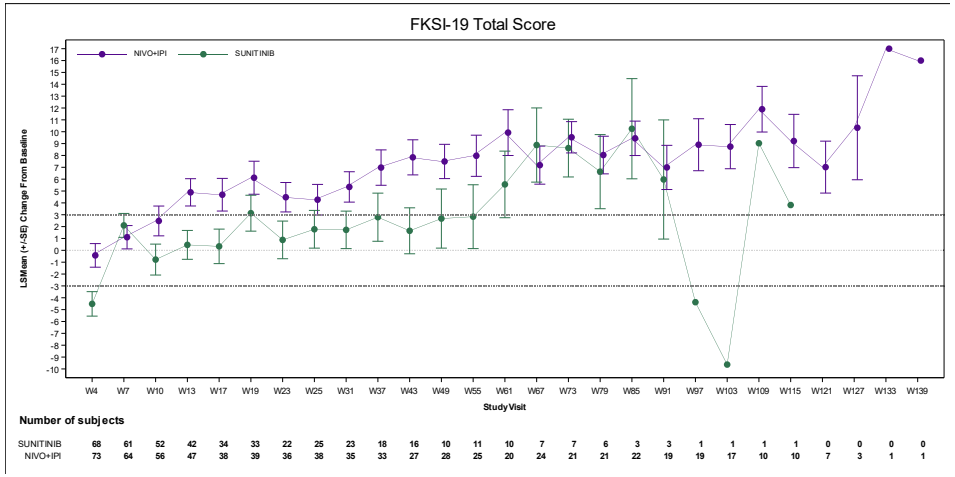


Abbildung 4-23: Sensitivitätsanalyse 3 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf FKSI-19 (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D-3L verwendet. Der EQ-5D ist ein sehr häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Für jede Dimension gibt es eine dreistufige Antwortmöglichkeit: 1 (keine Probleme), 2 (einige Probleme) sowie 3 (schwerwiegende Probleme). Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Ein EQ-5D-Fragebogen war nur dann auswertbar, wenn alle Dimensionen beantwortet wurden. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. **Sensitivitätsanalysen:** ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, definiert als Verringerung um mindestens 0,08 Punkte (validierte MID) Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 0,08 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der *Follow-Up*-Zeitpunkte ein. ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des EQ-5D-Index-Werts (ANCOVA-Modell)

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; ITT = *Intention To Treat*; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-214	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind bereits im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 in Tabelle 4-33 bis Tabelle 4-35 dargestellt.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214 – Änderung des EQ-5D über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
EQ-5D-Index-Wert	425	391	0,77 (0,26)	0,14 (0,05)	422	380	0,79 (0,24)	0,09 (0,05)	0,06 [0,03; 0,08] < 0,001	0,372 [0,230; 0,515]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
EQ-5D-Index-Wert	334	312	0,80 (0,23)	0,13 (0,06)	333	305	0,82 (0,21)	0,07 (0,06)	0,06 [0,03; 0,08] < 0,001	0,406 [0,246; 0,565]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
EQ-5D-Index-Wert	91	79	0,64 (0,33)	0,13 (0,07)	89	75	0,64 (0,29)	0,09 (0,07)	0,05 [-0,01; 0,11] 0,133	0,240 [-0,077; 0,557]

EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Die Auswertung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert über den Beobachtungszeitraum insgesamt ergibt für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-56). Bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann für beide Populationen von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das 95 %-Konfidenzintervall jeweils vollständig oberhalb von 0,2 liegt (Gesamtpopulation: SMD = 0,372 [95 %-KI: 0,230; 0,515]; Teilpopulation a: SMD = 0,406 [95 %-KI: 0,246; 0,565]).

In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Änderung des EQ-5D-Index-Werts zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-56).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts um 0,08 Punkte ergibt für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-57) und bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse. Für die beiden Teilpopulationen zeigen sich in der Sensitivitätsanalyse 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse 1 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
EQ-5D-Index-Wert	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(2)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
MID 0,08	425	149 (35,1)	276 (64,9)	29,04 [26,51; N.A.]	422	160 (37,9)	262 (62,1)	24,61 [20,30; 26,55]	0,77 [0,611; 0,959]	0,020
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
MID 0,08	334	115 (34,4)	219 (65,6)	29,04 [26,51; N.A.]	333	129 (38,7)	204 (61,3)	25,33 [21,65; 29,31]	0,79 [0,611; 1,013]	0,062
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
MID 0,08	91	34 (37,4)	57 (62,6)	28,02 [17,58; N.A.]	89	31 (34,8)	58 (65,2)	16,82 [9,89; N.A.]	0,70 [0,423; 1,163]	0,169

EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D pro Behandlungsarm grafisch dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell. In der Gesamtpopulation verbessert sich der Index-Wert für den EQ-5D bei den Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab bis Woche 127 (siehe Abbildung 4-24). Die Patienten zeigen somit eine Verbesserung ihrer Lebensqualität über einen langen Zeitraum. Bei den Patienten unter Sunitinib schwanken die Werte im Zeitverlauf im Bereich des Ausgangswertes. Ab Woche 127 wird die Patientenzahl zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten pro Behandlungsarm).

Die grafische Auswertung des zeitlichen Verlaufs der Änderung des EQ-5D-Index-Werts für Teilpopulation a ergibt ein mit der Gesamtpopulation vergleichbares Bild (siehe Abbildung 4-25). Bei Teilpopulation b kommt es in beiden Behandlungsarmen zu einem stärkeren Anstieg der EQ-5D-Index-Werte als in der Gesamtpopulation, die Kurven liegen jedoch dicht zusammen (siehe Abbildung 4-25).

In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse.

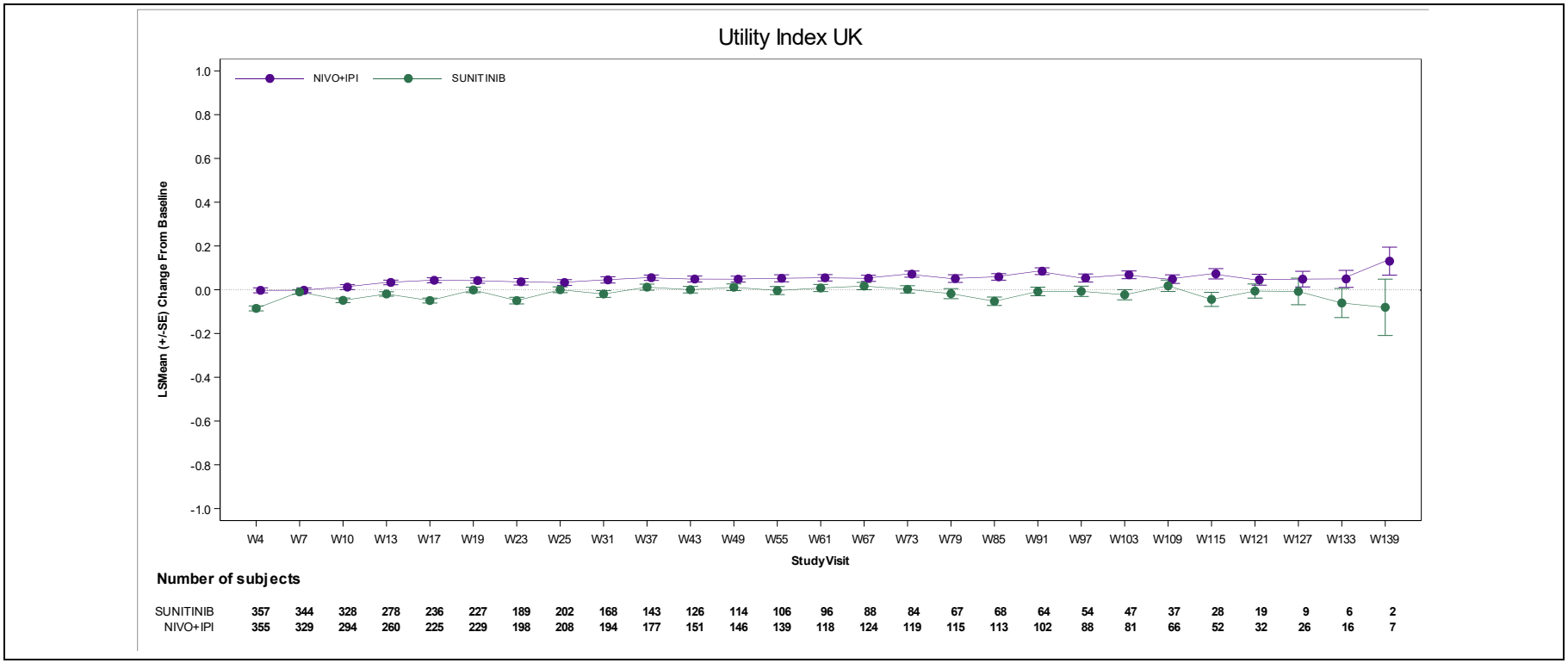
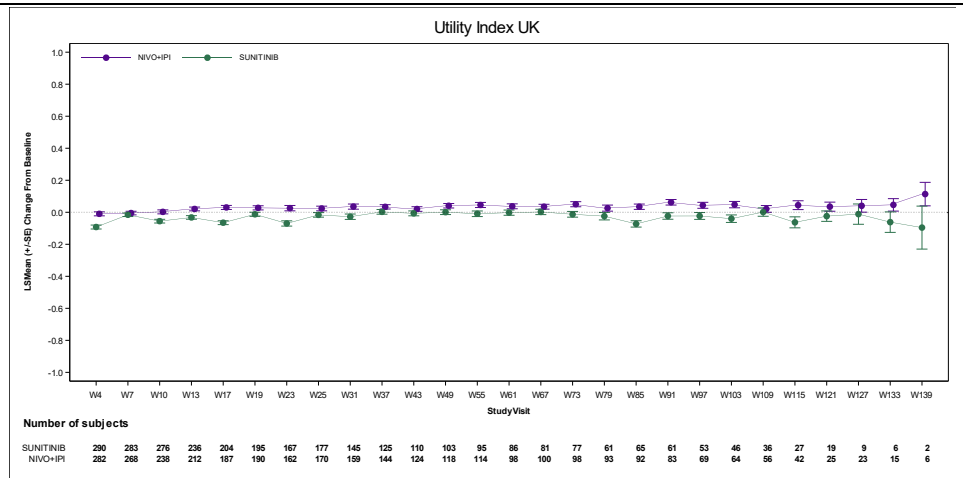


Abbildung 4-24: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Gesamtpopulation)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a)



b)

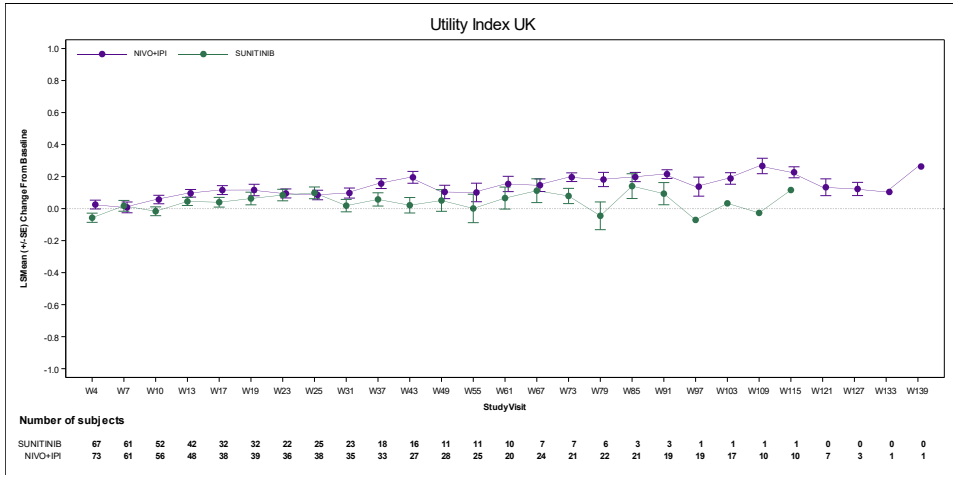


Abbildung 4-25: Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus CA209-214: Zeitlicher Verlauf (Teilpopulationen a und b)

Änderung gegenüber Studienbeginn gemäß ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Verträglichkeit

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
CA209-214	**Hauptanalyse:** Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3 4, SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. ▪ Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. ▪ UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Es wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert. ▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder einer Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden). Beispiele solcher Ereignisse

schließen u.a. ein: die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen. Ein arzneimittelinduzierter Leberschaden wird ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis gesehen. Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.

- Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.
- Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.
- SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.0.

Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All Treated Population).

Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms (PT), bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende PT aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION
- METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM
- METASTASES TO BONE

Sensitivitätsanalysen

▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle erfassten UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, inklusive Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

Zusatzanalysen:

▪ Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patienten mit SUE (MMRM)
▪ Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
▪ Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten

kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende ▪ Inzidenzen spezifischer UE und spezifischer immunvermittelter UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren ▪ Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der PT jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende (dargestellt in Anhang 4-G)
BOR = *Best Overall Response* (bestes Ansprechen insgesamt); CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; imUE = immunvermitteltes UE; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI = *National Cancer Institute*; NW = Nebenwirkung; PT = *Preferred Term*; SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CA209-214	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung ist für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d.h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (99,5 % der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 98,6 % der Patienten im Sunitinib-Arm). Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus CA209-214 - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI]**	**HR[3] [95 %-KI]**	**p-Wert[4]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
Jegliches UE	423	419 (99,1)	4 (0,9)	0,26 [0,23; 0,33]	416	411 (98,8)	5 (1,2)	0,25 [0,20; 0,30]	0,758 [0,659; 0,872]	0,0001
UE Grad 3-4	423	315 (74,5)	108 (25,5)	3,55 [2,99; 4,86]	416	336 (80,8)	80 (19,2)	2,10 [1,58; 2,33]	0,639 [0,546; 0,747]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	423	252 (59,6)	171 (40,4)	7,26 [5,13; 10,18]	416	202 (48,6)	214 (51,4)	16,82 [9,99; 20,83]	1,233 [1,023; 1,486]	0,0273
Therapieabbruch wegen UE	423	118 (27,9)	305 (72,1)	N.A. [37,82; N.A.]	416	86 (20,7)	330 (79,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,273 [0,962; 1,684]	0,0910
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
Jegliches UE	333	329 (98,8)	4 (1,2)	0,26 [0,23; 0,33]	329	325 (98,8)	4 (1,2)	0,26 [0,20; 0,30]	0,742 [0,634; 0,869]	0,0002
UE Grad 3-4	333	244 (73,3)	89 (26,7)	4,21 [3,06; 5,32]	329	260 (79,0)	69 (21,0)	2,14 [1,91; 2,86]	0,658 [0,551; 0,785]	< 0,0001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [(1)]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**HR[(3)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(4)]**
Schwerwiegende UE	333	192 (57,7)	141 (42,3)	9,13 [5,88; 12,29]	329	145 (44,1)	184 (55,9)	20,83 [14,95; 31,01]	1,375 [1,108; 1,707]	0,0038
Therapieabbruch wegen UE	333	95 (28,5)	238 (71,5)	N.A. [37,82; N.A.]	329	61 (18,5)	268 (81,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,511 [1,094; 2,087]	0,0117
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
Jegliches UE	90	90 (100,0)	0	0,26 [0,16; 0,39]	87	86 (98,9)	1 (1,1)	0,23 [0,16; 0,30]	0,820 [0,605; 1,112]	0,2062
UE Grad 3-4	90	71 (78,9)	19 (21,1)	2,76 [1,58; 4,86]	87	76 (87,4)	11 (12,6)	1,35 [0,85; 2,10]	0,573 [0,407; 0,806]	0,0013
Schwerwiegende UE	90	60 (66,7)	30 (33,3)	4,53 [2,92; 6,60]	87	57 (65,5)	30 (34,5)	4,24 [2,60; 6,28]	0,892 [0,617; 1,291]	0,5514
Therapieabbruch wegen UE	90	23 (25,6)	67 (74,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	87	25 (28,7)	62 (71,3)	19,71 [15,21; N.A.]	0,725 [0,407; 1,291]	0,2720

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

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

(3) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(4) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

Die Ergebnisse zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE sind in Tabelle 4-60 zusammengefasst.

Für nahezu alle Patienten der Studie CA209-214 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (99,1 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 98,8 % unter Sunitinib).

In der Gesamtpopulation treten schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad 3-4) unter Nivolumab+Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,639 [95 %-KI: 0,546; 0,747], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab+Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um 36 % reduziert. SUE treten hingegen unter Nivolumab+Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,233 [95 %-KI: 1,023; 1,486], p = 0,0273). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Sunitinib erhöht. Die Gesamtrate der Patienten mit einem SUE lag mit 59,6% im Nivolumab+Ipilimumab-Arm höher als im Sunitinib-Arm mit 48,6%. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,273 [95 %-KI: 0,962; 1,684], p = 0,0910).

Der Großteil der SUE im Nivolumab+Ipilimumab-Arm betraf das gastrointestinale und endokrine System; diese traten meistens während der Zyklen der Kombinationstherapie auf. Das Management dieser UEs erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische oder diagnostische Maßnahmen, die möglichweise die höhere Rate an SUEs aufgrund einer Hospitalisierung gegenüber den gemäß CTCAE-Schweregrad objektiv definierten UEs vom Grad-3-4 erklären, welche gegenüber der zVT deutlich seltener auftreten. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen sind, sofern frühzeitig erkannt und adäquat behandelt, reversibel [42]. Im Zusammenhang mit der verbesserten Verträglichkeit von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, basierend auf den Ergebnissen der UE Grad 3-4 (siehe Tabelle 4-60) und zur Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5 sowie Tabelle 4-62), deutet die höhere Häufigkeit von SUE im Nivolumab+Ipilimumab-Arm in der Studie CA209-214 nicht auf ein schlechteres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Sunitinib hin.

Die Auswertungen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, des ersten schweren UE sowie des ersten schwerwiegenden UE für die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-60). Die Wahrscheinlich für einen Therapieabbruch aufgrund von UE ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm statistisch signifikant erhöht.

Für die Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt sich teilweise ein anderes Bild. Das Risiko für SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar bzw. unter Nivolumab+Ipilimumab numerisch verringert (HR = 0,892 [95 %-KI: 0,617; 1,291], p = 0,5514 bzw. HR = 0,725 [95 %-KI: 0,407; 1,291], p = 0,2720) (siehe Tabelle 4-60). Hinsichtlich

der Häufigkeit und Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3-4 zeigt sich wie in der Gesamtpopulation und Teilpopulation a ein signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab (HR = 0,573 [95 %-KI: 0,407; 0,806], p = 0,0013).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (Sensitivitätsanalyse 1) bestätigt im Wesentlichen die oben dargestellte Hauptanalyse, in der Progressionsereignisse nicht berücksichtigt wurden. So zeigt sich für die Gesamtpopulation bezüglich des Auftretens von UE Grad 3-4 ein signifikanter Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (HR = 0,605 [95 %-KI: 0,516; 0,710], p < 0,0001), während das Risiko für das Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab numerisch, aber nicht statistisch signifikant erhöht ist (HR = 1,202 [95 %-KI: 0,993; 1,456], p = 0,0584) (siehe Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Therapieabbruchs wegen UE ist bei Einbeziehung der Progressionsereignisse nicht statistisch signifikant (HR = 1,204 [95 %-KI: 0,925; 1,568], p = 0,1683). Auch für die beiden Teilpopulationen bestätigt die Sensitivitätsanalyse 1 die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1 zu „Verträglichkeit“ aus CA209-214: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE inklusive Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
Jegliches UE	423	420 (99,3)	3 (0,7)	0,26 [0,23; 0,33]	416	413 (99,3)	3 (0,7)	0,25 [0,20; 0,30]	0,753 [0,655; 0,867]	< 0,0001
UE Grad 3-4	423	295 (69,7)	128 (30,3)	3,55 [2,89; 4,86]	416	331 (79,6)	85 (20,4)	2,10 [1,54; 2,30]	0,605 [0,516; 0,710]	< 0,0001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[3]**
Schwerwiegende UE	423	238 (56,3)	185 (43,7)	7,06 [5,09; 10,35]	416	192 (46,2)	224 (53,8)	15,70 [8,97; 20,83]	1,202 [0,993; 1,456]	0,0584
Therapieabbruch wegen UE	423	130 (30,7)	293 (69,3)	N.A. [37,82; N.A.]	416	99 (23,8)	317 (76,2)	N.A. [29,60; N.A.]	1,204 [0,925; 1,568]	0,1683
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
Jegliches UE	333	330 (99,1)	3 (0,9)	0,26 [0,23; 0,33]	329	326 (99,1)	3 (0,9)	0,26 [0,20; 0,30]	0,739 [0,631; 0,865]	0,0002
UE Grad 3-4	333	226 (67,9)	107 (32,1)	4,24 [3,15; 5,55]	329	258 (78,4)	71 (21,6)	2,14 [1,91; 2,83]	0,610 [0,509; 0,730]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	333	182 (54,7)	151 (45,3)	9,13 [5,29; 13,47]	329	138 (41,9)	191 (58,1)	19,68 [13,93; 29,60]	1,349 [1,081; 1,684]	0,0079
Therapieabbruch wegen UE	333	102 (30,6)	231 (69,4)	N.A. [37,82; N.A.]	329	72 (21,9)	257 (78,1)	N.A. [31,08; N.A.]	1,368 [1,010; 1,852]	0,0421
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
Jegliches UE	90	90 (100,0)	0	0,26 [0,16; 0,39]	87	87 (100,0)	0	0,23 [0,16; 0,30]	0,810 [0,598; 1,097]	0,1751
UE Grad 3-4	90	69 (76,7)	21 (23,3)	2,30 [1,51; 3,88]	87	73 (83,9)	14 (16,1)	1,28 [0,82; 1,77]	0,588 [0,416; 0,832]	0,0025

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
Schwerwiegende UE	90	56 (62,2)	34 (37,8)	4,63 [2,50; 7,06]	87	54 (62,1)	33 (37,9)	4,01 [2,27; 6,28]	0,853 [0,583; 1,247]	0,4128
Therapieabbruch wegen UE	90	28 (31,1)	62 (68,9)	N.A. [13,93; N.A.]	87	27 (31,0)	60 (69,0)	19,71 [15,21; N.A.]	0,791 [0,459; 1,363]	0,3958

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patienten mit SUE

Die Zusatzanalyse 1 untersucht die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels FACT-G und FKSI, bei Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen.

Die Auswertungen zum FACT-G bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse in der Gesamtpopulation der Patienten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Für die mittlere Änderung des Gesamtscores sowie die Subskalen PWB und FWB zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Bei Betrachtung des Hedges' g kann für den PWB von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (siehe Tabelle 4-62). Auch für die mittlere Änderung des FKSI-15 zeigt sich für die Patienten mit SUE in der Gesamtpopulation ein statistisch

signifikanter Vorteil, auch wenn auf Basis des Hedges' g nicht von einem sicher klinisch relevanten Ergebnis ausgegangen werden kann (siehe Tabelle 4-62).

Die Zusatzanalyse 1 zeigt somit, dass das häufigere Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab nicht zu einer stärkeren Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führt. Im Gegenteil bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch bei Patienten mit SUE.

Tabelle 4-62: Zusatzanalyse 1 - Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patienten mit SUE (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
FACT-G	238	215	81,92 (15,73)	-0,19 (4,67)	192	170	79,24 (16,39)	-3,12 (4,68)	2,93 [0,90; 4,95] 0,005	0,290 [0,088; 0,492]
PWB	238	216	23,24 (4,73)	0,82 (1,80)	192	171	22,53 (5,24)	-1,01 (1,80)	1,83 [1,13; 2,52] < 0,001	0,526 [0,322; 0,730]
EWB	238	217	17,37 (4,63)	1,37 (1,41)	192	171	16,46 (5,05)	1,37 (1,41)	-0,01 [-0,57; 0,56] 0,983	-0,002 [-0,203; 0,198]
FWB	238	217	18,41 (6,63)	-0,41 (1,91)	192	172	17,93 (6,72)	-1,52 (1,91)	1,11 [0,29; 1,92] 0,008	0,272 [0,071; 0,473]
SWB	238	216	22,92 (5,35)	-0,76 (1,49)	192	173	22,26 (5,33)	-0,97 (1,49)	0,21 [-0,51; 0,94] 0,566	0,058 [-0,142; 0,258]

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
FKSI-15	238	215	45,88 (8,19)	2,64 (2,78)	192	170	44,02 (8,77)	0,51 (2,79)	2,13 [0,99; 3,28] < 0,001	0,375 [0,172; 0,578]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
FACT-G	182	166	84,42 (14,06)	1,07 (4,66)	138	124	82,38 (15,60)	-1,88 (4,67)	2,95 [0,65; 5,25] 0,012	0,298 [0,064; 0,531]
PWB	182	167	24,21 (3,84)	1,42 (1,80)	138	125	23,82 (4,60)	-0,40 (1,80)	1,82 [1,07; 2,58] < 0,001	0,559 [0,323; 0,795]
EWB	182	168	17,53 (4,53)	2,03 (1,40)	138	125	16,89 (5,09)	2,12 (1,40)	-0,09 [-0,72; 0,54] 0,780	-0,033 [-0,264; 0,199]
FWB	182	168	19,59 (5,84)	-0,32 (1,89)	138	126	19,50 (5,88)	-1,31 (1,89)	0,99 [0,09; 1,90] 0,031	0,253 [0,021; 0,485]
SWB	182	167	23,07 (5,63)	-0,63 (1,49)	138	127	22,07 (5,63)	-1,11 (1,50)	0,48 [-0,37; 1,33] 0,270	0,129 [-0,102; 0,360]
FKSI-15	182	166	47,61 (6,72)	3,21 (2,78)	138	124	46,36 (7,65)	1,16 (2,78)	2,05 [0,73; 3,37] 0,002	0,361 [0,126; 0,595]

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
FACT-G	56	49	73,44 (18,14)	5,83 (6,17)	54	46	70,76 (15,61)	2,58 (6,26)	3,25 [-0,95; 7,45] 0,128	0,309 [-0,096; 0,713]
PWB	56	49	19,92 (5,87)	1,42 (2,37)	54	46	19,03 (5,30)	-0,64 (2,40)	2,05 [0,35; 3,75] 0,019	0,481 [0,073; 0,889]
EWB	56	49	16,80 (4,96)	1,29 (2,04)	54	46	15,30 (4,80)	0,95 (2,07)	0,34 [-0,95; 1,63] 0,603	0,105 [-0,298; 0,507]
FWB	56	49	14,34 (7,54)	1,55 (2,73)	54	46	13,63 (7,07)	0,01 (2,77)	1,54 [-0,23; 3,32] 0,088	0,347 [-0,058; 0,752]
SWB	56	49	22,38 (4,26)	2,25 (2,19)	54	46	22,80 (4,39)	2,56 (2,22)	-0,31 [-1,56; 0,93] 0,620	-0,100 [-0,503; 0,303]
FKSI-15	56	49	40,02 (9,92)	3,67 (3,78)	54	46	37,73 (8,57)	1,23 (3,85)	2,44 [0,13; 4,75] 0,039	0,422 [0,015; 0,829]

EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FWB = *Functional Well-Being*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten mit SUE; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PWB = *Physical Well-Being*; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB = *Social Well-Being*

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Ansprechen (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Die Zusatzanalyse 2 untersucht das Therapieansprechen bei Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abgebrochen haben. In der Gesamtpopulation erreichen 34,6 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab und 34,3 % der Patienten unter Sunitinib ein Ansprechen trotz eines Therapieabbruchs aufgrund von UE; bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil sind es 35,3 % vs. 37,5 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 32,1 % vs. 25,9 % (siehe Tabelle 4-63). Unter Nivolumab+Ipilimumab erreichen 10,0 % der Patienten ein komplettes Ansprechen gegenüber 3,0 % der Patienten unter Sunitinib, bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil sind es 11,8 % vs. 4,2 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 3,6 % vs. 0 %.

Bezüglich der Dauer des objektiven Ansprechens ist in der Gesamtpopulation sowie in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) für Nivolumab+Ipilimumab der Median noch nicht erreicht. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens unter Sunitinib beträgt für diese Patientenpopulationen 17,35 Monate [95 %-KI: 8,57; 35,42] bzw. 20,24 Monate [95 %-KI: 11,01; 35,42] (siehe Tabelle 4-64). In Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 18,69 Monate [95 %-KI: 0,03; N.A.] unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber 7,16 Monaten [95 %-KI: 2,96; 17,97] unter Sunitinib.

Die Zusatzanalyse 2 zeigt demnach, dass die Patienten in beiden Behandlungsarmen über einen Therapieabbruch hinaus von der Behandlung profitieren. Insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab, die ein komplettes Ansprechen erreichen, spiegeln die Ergebnisse der Zusatzanalyse die Ergebnisse für die Gesamtheit der Patienten unabhängig von der Fortführung der Therapie wider (siehe Tabelle 4-25).

Tabelle 4-63: Zusatzanalyse 2 - Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen (BOR) für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

	Nivolumab+Ipilimumab n (%)	**Sunitinib n (%)**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)		
	N = 130[1]	**N = 99[1]**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[2]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	13 (10,0)	3 (3,0)
Partielles Ansprechen (PR)	32 (24,6)	31 (31,3)
Stabile Erkrankung	37 (28,5)	35 (35,4)
Progression	28 (21,5)	10 (10,1)
Nicht bestimmbar	20 (15,4)	20 (20,2)
Objektive Ansprechrate (ORR)[3]	45/130 (34,6)	34/99 (34,3)
[95 %-KI][4]	[26,5; 43,5]	[25,1; 44,6]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		
	N = 102[1]	**N = 72[1]**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[2]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	12 (11,8)	3 (4,2)
Partielles Ansprechen (PR)	24 (23,5)	24 (33,5)
Stabile Erkrankung (SD)	32 (31,4)	29 (40,3)
Progression (PD)	21 (20,6)	6 (8,3)
Nicht bestimmbar	13 (12,7)	10 (13,9)
Objektive Ansprechrate (ORR)[3]	36 /102 (35,3)	27/72 (37,5)
[95 %-KI][4]	[26,1; 45,4]	[26,4; 49,7]

	Nivolumab+Ipilimumab n (%)	**Sunitinib n (%)**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		
	N = 28[(1)]	**N = 27[(1)]**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(2)]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (3,6)	0
Partielles Ansprechen (PR)	8 (28,6)	7 (25,9)
Stabile Erkrankung (SD)	5 (17,9)	6 (22,2)
Progression (PD)	7 (25,0)	4 (14,8)
Nicht bestimmbar	7 (25,0)	10 (37,0)
Objektive Ansprechrate (ORR)[(3)]	9/28 (32,1)	7/27 (25,9)
[95 %-KI][(4)]	[15,9; 52,4]	[11,1; 46,3]

BOR = *Best Overall Response* (bestes Ansprechen insgesamt); CR = *Complete Response* (komplettes Ansprechen); IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; ORR = *Objective Response Rate* (objektive Ansprechrate); PR = *Partial Response* (partielles Ansprechen); RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE inklusive Progress)

(2) Lt. RECIST Version 1.1

(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR)

(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson

(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Tabelle 4-64: Zusatzanalyse 2 - Ergebnisse zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)		
	N = 45[1]	**N = 34[1]**
Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)[2]		
Min; Max	0,0; 38,7[3]	0,0[3]; 35,4
Median [95 %-KI][4]	N.A. [17,97; N.A.]	17,35 [8,57; 35,42]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	17/45 (37,8)	17/34 (50,0)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate)[2]		
Mittelwert	3,47	5,65
Median	2,79	4,06
Min; Max	2,0; 9,8	1,9; 23,5
Standardabweichung	1,506	4,810
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		
	N = 36[1]	**N = 27[1]**
Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)[2]		
Min; Max	0,0; 38,7[3]	0,0[3]; 35,4
Median [95 %-KI][4]	N.A. [17,97; N.A.]	20,24 [11,01; 35,42]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	12/36 (33,3)	12/27 (44,4)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate)[2]		
Mittelwert	3,33	5,90
Median	2,78	4,04
Min; Max	2,0; 7,4	1,9; 23,5
Standardabweichung	1,249	5,253

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		
	N = 9[(1)]	**N = 7[(1)]**
Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)[(2)]		
Min; Max	0,0; 30,4[(3)]	0,0[(3)]; 18,0
Median [95 %-KI][(4)]	18,69 [0,03; N.A.]	7,16 [2,96; 17,97]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	5/9 (55,6)	5/7 (71,4)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate)[(2)]		
Mittelwert	4,01	4,71
Median	2,89	4,07
Min; Max	2,6; 9,8	2,8; 10,0
Standardabweichung	2,288	2,524

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE inklusive Progress) sowie komplettem oder partiellem Ansprechen

(2) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für ansprechen.

(3) Zensierte Beobachtung

(4) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier.

Zusatzanalyse 3: Zeit bis zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Die Zusatzanalyse zur Zeit bis zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen, also der unerwünschten Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bestätigt in der Gesamtpopulation den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3-4 sowie den Nachteil bezüglich des Auftretens von SUE, die sich in der Hauptanalyse gezeigt haben

(siehe Tabelle 4-65). Hinsichtlich des Auftretens von Therapieabbrüchen wegen UE ergibt die Zusatzanalyse einen statistisch signifikanten Nachteil zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Tabelle 4-65: Zusatzanalyse 3 – Zeit bis zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
Jegliches UE	423	392 (92,7)	31 (7,3)	0,62 [0,46; 0,72]	416	403 (96,9)	13 (3,1)	0,36 [0,30; 0,39]	0,589 [0,509; 0,682]	< 0,0001
UE Grad 3-4	423	194 (45,9)	229 (54,1)	13,37 [8,71; 19,19]	416	258 (62,0)	158 (38,0)	3,71 [2,79; 4,76]	0,519 [0,429; 0,627]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	423	121 (28,6)	302 (71,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	416	76 (18,3)	340 (81,7)	N.A. [35,84; N.A.]	1,576 [1,182; 2,103]	0,0018
Therapieabbruch wegen UE	423	85 (20,1)	338 (79,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	416	51 (12,3)	365 (87,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,569 [1,106; 2,224]	0,0109
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
Jegliches UE	333	312 (93,7)	21 (6,3)	0,53 [0,36; 0,72]	329	321 (97,6)	8 (2,4)	0,33 [0,26; 0,36]	0,584 [0,496; 0,687]	< 0,0001
UE Grad 3-4	333	160 (48,0)	173 (52,0)	11,40 [7,82; 18,96]	329	206 (62,6)	123 (37,4)	3,71 [2,79; 4,83]	0,554 [0,449; 0,682]	< 0,0001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
Schwerwiegende UE	333	102 (30,6)	231 (69,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	329	56 (17,0)	273 (83,0)	N.A. [35,84; N.A.]	1,846 [1,332; 2,560]	0,0002
Therapieabbruch wegen UE	333	72 (21,6)	261 (78,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	329	39 (11,9)	290 (88,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,778 [1,202; 2,630]	0,0035
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
Jegliches UE	90	80 (88,9)	10 (11,1)	0,69 [0,49; 0,72]	87	82 (94,3)	5 (5,7)	0,46 [0,30; 0,49]	0,612 [0,442; 0,848]	0,0030
UE Grad 3-4	90	34 (37,8)	56 (62,2)	15,93 [7,59; N.A.]	87	52 (59,8)	35 (40,2)	3,81 [2,10; 6,51]	0,385 [0,244; 0,607]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	90	19 (21,1)	71 (78,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	87	20 (23,0)	67 (77,0)	N.A. [16,13; N.A.]	0,841 [0,444; 1,593]	0,5971
Therapieabbruch wegen UE	90	13 (14,4)	77 (85,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	87	12 (13,8)	75 (86,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,912 [0,412; 2,020]	0,8215

HR = Hazard Ratio; IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

Zusatzanalyse 4: Inzidenzen spezifischer UE und spezifischer immunvermittelter UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren

In Tabelle 4-66 sind die Inzidenzen ausgewählter spezifischer UE dargestellt. Die Auswahl wurde bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Es handelt sich dabei um Ereignisse, die potentiell durch den Wirkmechanismus immunonkologischer Substanzen erklärbar sind.

In Tabelle 4-67 sind die Inzidenzen der spezifischen UE dargestellt, die als immunvermittelte UE (imUE) eingestuft wurden. Die Auswahl wurde bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Bei der Auswertung wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines spezifischen UE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

Tabelle 4-66: Zusatzanalyse 4 – Auftreten spezifischer UE

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)		
	N = 423	**N = 416**
Jegliches spezifisches UE	364 (86,1)	348 (83,7)
Endokrine UE	154 (36,4)	132 (31,7)
Gastrointestinale UE	159 (37,6)	226 (54,3)
Hepatische UE	90 (21,3)	66 (15,9)
Pulmonale UE	31 (7,3)	5 (1,2)
UE der Nieren	77 (18,2)	61 (14,7)
UE der Haut	235 (55,6)	236 (56,7)
Hypersensitivität / Infusionsreaktionen	21 (5,0)	11 (2,6)
Spezifische UE Grad 3-4	109 (25,8)	92 (22,1)
Spezifische SUE	91 (21,5)	20 (4,8)

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Therapieabbruch wegen spezifischen UE	66 (15,6)	16 (3,8)
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		
	N = 333	**N = 329**
Jegliches spezifisches UE	295 (88,6)	285 (86,6)
Endokrine UE	136 (40,8)	110 (33,4)
Gastrointestinale UE	129 (38,7)	195 (59,3)
Hepatische UE	71 (21,3)	53 (16,1)
Pulmonale UE	24 (7,2)	3 (0,9)
UE der Nieren	62 (18,6)	47 (14,3)
UE der Haut	199 (59,8)	203 (61,7)
Hypersensitivität / Infusionsreaktionen	13 (3,9)	11 (3,3)
Spezifische UE Grad 3-4	90 (27,0)	73 (22,2)
Spezifische SUE	76 (22,8)	15 (4,6)
Therapieabbruch wegen spezifischen UE	56 (16,8)	14 (4,3)
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		
	N = 90	**N = 87**
Jegliches spezifisches UE	69 (76,7)	63 (72,4)
Endokrine UE	18 (20,0)	22 (25,3)
Gastrointestinale UE	30 (33,3)	31 (35,6)
Hepatische UE	19 (21,1)	13 (14,9)

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Pulmonale UE	7 (7,8)	2 (2,3)
UE der Nieren	15 (16,7)	14 (16,1)
UE der Haut	36 (40,0)	33 (37,9)
Hypersensitivität / Infusionsreaktionen	8 (8,9)	0
Spezifische UE Grad 3-4	19 (21,1)	19 (21,8)
Spezifische SUE	15 (16,7)	5 (5,7)
Therapieabbruch wegen spezifischen UE	10 (11,1)	2 (2,3)
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten;		

Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 4 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE)

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
imUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)		
	N = 423	**N = 416**
Jegliches imUE	344 (81,3)	310 (74,5)
Endokrine imUE	142 (33,6)	114 (27,4)
Pneumonitis	29 (6,9)	5 (1,2)
Diarrhoe/Colitis	159 (37,6)	226 (54,3)
Hepatitis	80 (18,9)	54 (13,0)

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
imUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Nephritis / Nierenfunktionsstörung	75 (17,7)	60 (14,4)
Rash	153 (36,2)	95 (22,8)
Hypersensitivität	19 (4,5)	11 (2,6)
Spezifische imUE Grad 3-4	103 (24,3)	58 (13,9)
Spezifische imSUE	90 (21,3)	20 (4,8)
Therapieabbruch wegen spezifischen imUE	60 (14,2)	15 (3,6)
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		
	N = 333	**N = 329**
Jegliches imUE	282 (84,7)	258 (78,4)
Endokrine imUE	127 (38,1)	95 (28,9)
Pneumonitis	24 (7,2)	3 (0,9)
Diarrhoe/Colitis	129 (38,7)	195 (59,3)
Hepatitis	65 (19,5)	47 (14,3)
Nephritis / Nierenfunktionsstörung	60 (18,0)	47 (14,3)
Rash	131 (39,3)	85 (25,8)
Hypersensitivität	12 (3,6)	11 (3,3)
Spezifische imUE Grad 3-4	86 (25,8)	48 (14,6)
Spezifische imSUE	76 (22,8)	15 (4,6)
Therapieabbruch wegen spezifischen imUE	52 (15,6)	13 (4,0)

	Nivolumab+Ipilimumab	**Sunitinib**
imUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**n (%)**	**n (%)**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		
	N = 90	**N = 87**
Jegliches imUE	62 (68,9)	52 (59,8)
Endokrine imUE	15 (16,7)	19 (21,8)
Pneumonitis	5 (5,6)	2 (2,3)
Diarrhoe/Colitis	30 (33,3)	31 (35,6)
Hepatitis	15 (16,7)	7 (8,0)
Nephritis / Nierenfunktionsstörung	15 (16,7)	13 (14,9)
Rash	22 (24,4)	10 (11,5)
Hypersensitivität	7 (7,8)	0
Spezifische imUE Grad 3-4	17 (18,9)	10 (11,5)
Spezifische imSUE	14 (15,6)	5 (5,7)
Therapieabbruch wegen spezifischen imUE	8 (8,9)	2 (2,3)
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten;		

Weitere Zusatzanalysen zur Verträglichkeit sind in Anhang 4-G dargestellt (häufige UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, auf Ebene von SOC und PT).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (CA209-214) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Die nachfolgende Tabelle 4-68 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen und fasst zusammen, welche Analysen a priori geplant waren und welche Analysen post hoc durchgeführt wurden. Die als „a priori“ gekennzeichneten Subgruppenanalysen waren ausschließlich für die Population der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil im Studienprotokoll präspezifiziert; für die beiden im Dossier dargestellten Teilpopulationen waren hingegen keine Subgruppenanalysen geplant.

Die in der Tabelle aufgelisteten Subgruppenanalysen wurden zum einen für die Gesamtpopulation (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil) durchgeführt, da diese Population aus Sicht von BMS die relevante Population zur Bewertung des Zusatznutzens darstellt. Zum anderen wurden Subgruppenanalysen für die beiden Teilpopulationen post hoc durchgeführt und im Dossier dargestellt, um die Anforderungen des G-BA zu erfüllen. Dabei ist grundsätzlich zu beachten, dass die Subgruppenauswertungen speziell für Teilpopulation b aufgrund der niedrigen Patientenzahlen von geringer Aussagekraft sind.

Tabelle 4-68: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-214)

Subgruppenmerkmal	**Kategoriale Operationalisierung[1]**	**Endpunkte zur Mortalität**	**Endpunkte zur Morbidität**	**Endpunkte zur Lebensqualität**	**Endpunkte zur Verträglichkeit**
Alterskategorisierung I	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre	post hoc	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[2]
Alterskategorisierung II	• < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre	post hoc	post hoc	post hoc	post hoc
Alterskategorisierung III	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[2]
Geschlecht	• Männer • Frauen	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[2]
Ethnie	• Weiß • Schwarz/afroamerikanisch • Asiatisch • Andere	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Region	• USA • Kanada und West- und Nord-Europa • Rest der Welt	a priori	post hoc	post hoc	a priori / post hoc[2]
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	• < 90 % • ≥ 90 5	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
IMDC-Prognosescore[3]	• 0 • 1–2 • ≥ 3	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Vorherige (neo-)adjuvante Therapie	• ja • nein	a priori	-[4]	-[4]	-[4]
Vorherige Nephrektomie	• ja • nein	a priori	post hoc	post hoc	post hoc

Subgruppenmerkmal	**Kategoriale Operationalisierung[(1)]**	**Endpunkte zur Mortalität**	**Endpunkte zur Morbidität**	**Endpunkte zur Lebensqualität**	**Endpunkte zur Verträglichkeit**
Vorherige Radiotherapie	• ja • nein	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Zeit seit Erstdiagnose	• < 1 Jahr • ≥ 1 Jahr	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
LDH-Wert	• ≤ 1,5-fach ULN • > 1,5-fach ULN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Hämoglobin-Wert	• < LLN • ≥ LLN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Korrigierter Serumkalzium-Wert	• ≤ 10 mg/dl • > 10 mg/dl	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Alkalische Phosphatase	• < ULN • ≥ ULN	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status I	• ≥ 1 % • < 1 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status II	• ≥ 5 % • < 5 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc
Baseline PD-L1-Status III	• ≥ 10 % • < 10 %	a priori	post hoc	post hoc	post hoc

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; LLN = *Lower Limit of Normal* (untere Grenze des Normbereichs); PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) Die Trennpunkte der Subgruppen waren a priori im Studienprotokoll definiert und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

(2) A priori waren rein deskriptive Subgruppenauswertungen für unerwünschte Ereignisse geplant (jegliche UE und Arzneimittelnebenwirkungen, die jeweils bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten).

(3) Für die Subgruppenanalyse wurden die Angaben zum IMDC-Prognosescore gemäß CRF verwendet (siehe auch Erläuterung zur Diskrepanz zwischen IMDC-Score gemäß IVRS und gemäß CRF in Abschnitt 4.3.1.2.1).

(4) Keine Analyse aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (Patienten mit vorheriger (neo-)adjuvanter Therapie in der Gesamtpopulation: n = 5)

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung

Altersgruppe

Die Trennpunkte bei Altersgruppe III (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75 Jahre) waren in der Studie CA209-214 a priori festgelegt. Zusätzlich wurden die Altersgruppen I (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und II (< 75 vs. ≥ 75 Jahre) post hoc untersucht. Die jeweiligen Trennpunkte orientieren sich an der *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [43].

PD-L1-Status

Bei PD-L1 handelt es sich um einen induzierbaren und dynamischen Biomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Im Rahmen der Studie CA209-214 wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem PD-L1-Expressionslevel der Tumorzellen mit den Grenzwerten 1 %, 5 % und 10 % durchgeführt. Diese Grenzwerte wurden a priori auf Basis von vorhergehenden Studien mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und anderen Indikationen festgelegt.

Weitere Subgruppenmerkmale

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

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Methodik zu den Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Insgesamt wurden 624 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei post-hoc-Analysen zu bewerten. Im Allgemeinen werden Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend betrachtet und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese. Es ist problematisch, aus Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung abzuleiten. Zum einen sinkt durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests. Zum anderen kann durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist.

Ein weiteres Problem ist, dass bei Subgruppenanalysen prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird. Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind, d. h. die Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt. Bei den insgesamt 624 durchgeführten Interaktionstests sind demnach 31 falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Somit sind allein aufgrund der Vielzahl an Analysen eine Reihe von positiven Interaktionstests vermutlich als Zufallsergebnisse zu interpretieren.

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen [8]. Wurden nach dieser Methodik zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedliche Effekte ($p < 0,05$) ermittelt, werden die Ergebnisse im Folgenden auf Subgruppenebene aufgeführt und bewertet. Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen im Folgenden nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [8].

Da der Bewertung von Nivolumab+Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine Studie (CA209-214) zugrunde liegt, sind Meta-Analysen nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus CA209-214

Subgruppenmerkmal	**Gesamtpopulation**	**Teilpopulation a**	**Teilpopulation b**
	p-Wert des Interaktionstests[1]	**p-Wert des Interaktionstests[1]**	**p-Wert des Interaktionstests[1]**
Alterskategorisierung I	**0,0143***	**0,0397***	0,0650
Alterskategorisierung II	0,4605	0,9285	0,1628
Alterskategorisierung III	0,0548	0,1002	0,1454
Geschlecht	0,1188	0,1571	0,9312
Ethnie	0,9349	0,8893	- [2]
Region	0,5343	0,7741	0,1367
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,4955	0,4044	0,5990
IMDC-Prognosescore	0,8286	0,1528	- [2]
Vorherige (neo-)adjuvante Therapie	- [2]	- [2]	- [2]
Vorherige Nephrektomie	0,4585	0,3119	0,6257
Vorherige Radiotherapie	0,9775	0,7648	0,7558
Zeit seit Erstdiagnose	0,2782	0,7735	**0,0036***
LDH-Wert	0,1301	0,8637	0,0548
Hämoglobin-Wert	0,2282	0,2212	0,2509

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation	Teilpopulation a	Teilpopulation b
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,7298	0,7261	0,8495
Alkalische Phosphatase	0,3779	0,2094	0,6226
Baseline PD-L1-Status I	0,0858	**0,0220***	0,2318
Baseline PD-L1-Status II	0,3070	**0,0382***	0,1700
Baseline PD-L1-Status III	0,4399	**0,0448***	0,1452

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

(2) Kein Interaktions-p-Wert berechenbar aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (n < 10)

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich in der Studie CA209-214 ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Alter (Alterskategorisierung I) für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil). Für die Teilpopulation a zeigen sich zudem Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Baseline-PD-L1-Status für alle drei Grenzwerte (Kategorisierung I, II und III). Für die Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Zeit seit Erstdiagnose. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in der folgenden Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)								
alle Patienten	425	182 (42,8)	N.A. [35,55; N.A.]	422	227 (53,8)	26,64 [22,08; 33,38]	0,692 [0,569; 0,841] 0,0002	
Alterskategorisierung I								0,0143
< 65 Jahre	265	105 (39.6)	N.A. [N.A.; N.A.]	259	146 (56,4)	25,66 [20,53; 31,97]	0,567 [0,441; 0,792] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	160	77 (48.1)	33,51 [25,33; N.A.]	163	81 (49,7)	33,38 [19,25; N.A.]	0,944 [0,691; 1,290] 0,7171	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)								
alle Patienten	334	124 (37,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	333	159 (47,7)	34,83 [28,62; N.A.]	0,697 [0,551; 0,881] 0,0024	
Alterskategorisierung I								0,0397
< 65 Jahre	206	68 (33,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	205	100 (48,8)	34,43 [25,95; N.A.]	0,565 [0,415; 0,769] 0,0002	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
≥ 65 Jahre	128	56 (43,8)	N.A. [27,33; N.A.]	128	59 (46,1)	34,83 [22,87; N.A.]	0,944 [0,655; 1,360] 0,7558	
Baseline PD-L1-Status I								0,0220
≥ 1 %	76	23 (30,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	82	45 (54,9)	28,98 [15,47; N.A.]	0,422 [0,255; 0,699] 0,0005	
< 1 %	228	89 (39,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	228	103 (45,2)	37,85 [32,23; N.A.]	0,823 [0,620; 1,093] 0,1772	
Baseline PD-L1-Status II								0,0382
≥ 5 %	43	13 (30,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	56	34 (60,7)	23,85 [14,09; 34,43]	0,390 [0,205; 0,740] 0,0028	
< 5 %	261	99 (37,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	254	114 (44,9)	39,72 [32,30; N.A.]	0,785 [0,600; 1,028] 0,0781	
Baseline PD-L1-Status III								0,0448
≥ 10 %	37	10 (27)	N.A. [N.A.; N.A.]	50	29 (58,0)	20,90 [14,09; N.A.]	0,364 [0,177; 0,749] 0,0042	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
< 10 %	267	102 (38,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	260	119 (45,8)	37,85 [31,97; N.A.]	0,772 [0,592; 1,005] 0,0544	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)								
alle Patienten	91	58 (63,7)	21,45 [15,08; 27,33]	89	68 (76,4)	9,72 [6,24; 14,32]	0,602 [0,423; 0,856] 0,0043	
Zeit seit Erstdiagnose								0,0036
< 1 Jahr	80	49 (61,3)	24,87 [16,69; 33,51]	77	61 (79,2)	7,62 [5,78; 12,62]	0,487 [0,333; 0,713] 0,0002	
≥ 1 Jahr	11	9 (81,8)	8,61 [2,20; 22,21]	12	7 (58,3)	28,29 [2,23; N.A.]	2,365 [0,866; 6,457] 0,0840	

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

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

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(3) Unstratifizierter Log-rank Test

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

Alter als potentieller Effektmodifikator des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Für die Subgruppenanalyse nach Alter (</≥ 65 Jahre) ergibt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Teilpopulation a ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für die Patienten < 65 Jahre zeigt die Analyse jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Für die Patienten ≥ 65 Jahre ist der Gruppenunterschied nicht mehr statistisch signifikant. Dennoch ist die Effektrichtung bei beiden Subgruppen gleich, d. h. auch bei den Patienten ≥ 65 Jahre besteht ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab und die Konfidenzintervalle in den beiden Subgruppen überlappen sich. Bei Anwendung anderer Altersgrenzen (Alterskategorisierung II und III) zeigt sich jeweils kein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter.

PD-L1-Status als potentieller Effektmodifikator des Endpunkts „Gesamtüberleben“

In der Teilpopulation a ergeben die drei Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status (</≥ 1 %, </≥ 5 %, </≥ 10 %) einen Beleg für eine Interaktion. Die Subgruppe der PD-L1-positiven Patienten zeigt jeweils einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, während der Gruppenunterschied bei den PD-L1-negativen Patienten keine statistische Signifikanz erreicht. Dennoch ist die Effektrichtung bei beiden Subgruppen gleich, d. h. auch bei PD-L1-negativen Patienten besteht ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens und die Konfidenzintervalle in den beiden Subgruppen überlappen sich jeweils. Die Daten belegen somit die Wirksamkeit von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens unabhängig vom PD-L1-Status der Patienten. Sowohl bei PD-L1-positiven als auch bei PD-L1-negativen Patienten ist das Mortalitätsrisiko unter Nivolumab+Ipilimumab geringer als unter Sunitinib.

In der Gesamtpopulation zeigt sich für alle drei Operationalisierungen kein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status.

Zeit seit Erstdiagnose als potentieller Effektmodifikator des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Erstdiagnose (</≥ 1 Jahr) ergibt sich in Teilpopulation b ein Beleg für eine Effektmodifikation. Die Subgruppe der Patienten mit < 1 Jahr seit Erstdiagnose zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, während der Gruppenunterschied bei den Patienten mit ≥ 1 Jahr seit Erstdiagnose nicht signifikant ist. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der Subgruppe ≥ 1 Jahr seit Erstdiagnose ist das Ergebnis dieser Analyse jedoch wenig aussagekräftig.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Morbidität

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Morbidität aus CA209-214

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation		Teilpopulation a		Teilpopulation b	
	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)
	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]
Alterskategorisierung I	0,954	**0,025***	0,939	**0,036***	0,861	0,578
Alterskategorisierung II	0,058	0,211	0,663	0,513	**0,003***	0,065
Alterskategorisierung III	0,130	0,083	0,877	0,113	**0,008***	0,185
Geschlecht	0,682	0,086	0,946	0,174	0,493	0,332
Ethnie	0,680	0,148	0,555	0,497	- [2]	- [2]
Region	0,338	0,156	0,886	0,287	0,144	0,195
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,203	0,196	0,265	0,408	0,524	0,383
IMDC-Prognosescore	0,467	0,683	0,453	0,531	- [2]	- [2]
Vorherige Nephrektomie	**0,032***	0,508	0,231	0,662	0,121	0,750
Vorherige Radiotherapie	0,460	0,190	0,545	0,321	0,416	0,309
Zeit seit Erstdiagnose	0,771	0,075	0,795	0,113	0,992	0,250
LDH-Wert	**0,005***	0,456	< **0,001***	0,179	0,375	0,911

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation		Teilpopulation a		Teilpopulation b	
	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)	FKSI-DRS (MMRM)	EQ-5D-VAS (MMRM)
Hämoglobin-Wert	0,247	0,140	0,183	0,119	0,506	0,287
Korrigierter Serumkalzium-Wert	**0,016***	0,500	**0,001***	0,582	0,761	0,276
Alkalische Phosphatase	0,175	0,548	0,583	0,220	0,103	0,291
Baseline PD-L1-Status I	0,713	0,744	0,434	0,485	0,601	0,642
Baseline PD-L1-Status II	0,665	0,431	0,413	0,592	0,664	0,773
Baseline PD-L1-Status III	0,569	0,469	0,373	0,588	0,706	0,975

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

(2) Kein Interaktions-p-Wert berechenbar aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (n < 10)

Für den Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ ergeben sich für die Subgruppenmerkmale LDH-Wert und Serumkalzium-Wert Belege für eine Effektmodifikation sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil). Zudem zeigt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal Nephrektomie. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergeben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Kategorisierung II und III). Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-72 dargestellt.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ ergibt sich für das Subgruppenmerkmal Alter (Kategorisierung I) ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil). Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-73 dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS“ aus CA209-214 – Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	392	30,76 (4,47)	2,68 (1,03)	422	380	30,31 (5,04)	1,69 (1,03)	0,99 [0,56; 1,41] < 0,001	0,33 [0,19; 0,47]	
Vorherige Nephrektomie											0,032
ja	341	317	31,02 (4,25)	2,95 (1,03)	319	292	30,80 (4,77)	1,76 (1,03)	1,19 [0,72, 1,66] < 0,001	0,40 [0,24; 0,56]	
nein	84	75	29,68 (5,19)	1,68 (1,07)	103	88	28,67 (5,58)	1,62 (1,07)	0,06 [-0,87; 0,98] 0,905	0,02 [-0,29; 0,33]	
LDH-Wert											0,005
≤ 1,5-fach ULN	393	367	30,96 (4,34)	2,83 (1,03)	394	361	30,54 (4,93)	1,68 (1,03)	1,16 [0,73; 1,58] < 0,001	0,39 [0,25; 0,54]	
> 1,5-fach ULN	25	21	27,43 (5,58)	-0,16 (1,23)	20	17	25,82 (5,57)	1,66 (1,29)	-1,83 [-3,85; 0,20] 0,077	-0,56 [-1,22; 0,09]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Korrigierter Serumkalzium-Wert[2]											0,016
≤ 10 mg/dl	63	60	30,31 (4,48)	0,40 (2,97)	61	55	31,15 (4,52)	0,15 (2,97)	0,24 [-0,96; 1,45] 0,689	0,07 [-0,29; 0,44]	
> 10 mg/dl	9	8	28,75 (5,09)	-2,25 (3,14)	18	14	28,29 (4,08)	1,37 (3,06)	-3,62 [-6,56; -0,68] 0,016	-1,03 [-1,95; -0,11]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	333	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47] < 0,001	0,36 [0,20; 0,52]	
LDH-Wert											< 0,001
≤ 1,5-fach ULN	313	295	31,71 (3,79)	2,65 (1,07)	319	295	31,31 (4,32)	1,47 (1,07)	1,19 [0,73; 1,64] < 0,001	0,42 [0,26; 0,59]	
> 1,5-fach ULN	16	14	27,64 (5,03)	0,39 (1,32)	9	8	28,00 (6,55)	3,66 (1,48)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Korrigierter Serumkalzium-Wert[2]											0,001
≤ 10 mg/dl	52	50	31,24 (3,35)	-1,51 (2,72)	51	46	31,60 (4,17)	-2,13 (2,72)	0,61 [-0,67; 1,89] 0,343	0,19 [-0,21; 0,59]	
> 10 mg/dl	5	5	29,80 (3,96)	-5,40 (3,02)	8	7	28,86 (3,72)	0,49 (2,97)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	89	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [-0,30; 1,94] 0,149	0,23 [-0,09; 0,54]	
Alterskategorisierung II											0,003
< 75 Jahre	83	72	27,54 (5,19)	3,91 (1,35)	82	73	26,67 (5,81)	2,59 (1,36)	1,32 [0,19; 2,44] 0,022	0,38 [0,05; 0,71]	
≥ 75 Jahre	8	8	30,13 (4,88)	0,34 (1,76)	7	3	28,00 (6,08)	5,61 (2,24)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Alterskategorisierung III											0,008
< 65 Jahre	59	50	27,48 (5,36)	3,94 (1,37)	54	46	26,41 (5,51)	3,08 (1,40)	0,86 [-0,52; 2,24] 0,222	0,25 [-0,16; 0,65]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	27,68 (4,89)	3,84 (1,52)	28	27	27,11 (6,39)	1,75 (1,46)	2,10 [0,14; 4,06] 0,036	0,59 [0,02; 1,17]	
≥ 75 Jahre	8	8	30,13 (4,88)	0,33 (1,77)	7	3	28,00 (6,08)	5,63 (2,25)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	

FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; LDH = Laktatdehydrogenase; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Normbereichs)											

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

(2) Im CRF wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores, inklusive des korrigierten Serumkalzium-Werts > 10 mg/dl, dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Spiegels musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch für > 80 % der Patienten kein konkreter Serumkalzium-Wert vorliegt. Diese Patienten wurden für die Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS" aus CA209-214 – Änderung des EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	382	70,80 (24,80)	7,98 (6,31)	422	375	70,46 (26,18)	4,31 (6,31)	3,67 [1,43; 5,92] 0,001	0,23 [0,09; 0,38]	
Alterskategorisierung I											0,025
< 65 Jahre	265	238	71,38 (26,14)	10,99 (6,33)	259	228	71,75 (26,49)	5,51 (6,33)	5,49 [2,68; 8,29] < 0,001	0,35 [0,17; 0,54]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
≥ 65 Jahre	160	144	69,84 (22,45)	2,41 (6,39)	163	147	68,46 (25,65)	2,11 (6,38)	0,31 [-3,26; 3,87] 0,866	0,02 [-0,21; 0,25]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	333	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002	0,26 [0,10; 0,42]	
Alterskategorisierung I											0,036
< 65 Jahre	206	190	72,81 (26,18)	9,26 (6,62)	205	184	74,91 (25,84)	3,30 (6,61)	5,95 [2,82; 9,09] < 0,001	0,38 [0,18; 0,59]	
≥ 65 Jahre	128	114	72,53 (21,73)	-0,14 (6,68)	128	117	70,74 (24,82)	-0,64 (6,67)	0,51 [-3,49; 4,51] 0,803	0,03 [-0,23; 0,29]	

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Vorherige Nephrektomie als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der Morbidität

Für die Subgruppenanalyse nach vorheriger Nephrektomie (ja/nein) ergibt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS. Für die Patienten mit vorheriger Nephrektomie zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Dieses Ergebnis spiegelt das statistisch signifikante Ergebnis der Hauptanalyse wider. Für die Patienten ohne Nephrektomie ist der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant. Diese Subgruppe umfasst jedoch weniger als 20 % der Patienten und die Ergebnisse sind somit schwer zu interpretieren.

In den beiden Teilpopulationen ergibt sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Nephrektomie hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS. Auch für den zweiten Morbiditätsendpunkt, die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, zeigt sich keine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal Nephrektomie.

LDH-Wert als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der Morbidität

Für die Subgruppenanalyse nach LDH-Wert (≤ 1,5-fach/> 1,5-fach ULN) ergibt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS. Für die Patienten mit einem normalen oder leicht erhöhten LDH-Wert (≤ 1,5-fach ULN) zeigt die Analyse in beiden Populationen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Für die Patienten mit einem deutlich erhöhten LDH-Wert (> 1,5-fach ULN) ist der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant. Allerdings ist dieses Ergebnis aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe wenig aussagekräftig.

Für den zweiten Morbiditätsendpunkt, die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, zeigt sich in allen drei Populationen keine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal LDH-Wert.

Serumkalzium-Wert als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der Morbidität

Der korrigierte Serumkalzium-Wert (> 10 mg/dl) stellt einen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores dar. Im CRF wurde das Vorliegen der Risikofaktoren dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Werts musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch für > 80 % der Patienten kein konkreter Serumkalzium-Wert vorliegt. Der Subgruppenanalyse liegen allerdings nur diejenigen Patienten zu Grunde, für die der Serumkalzium-Wert bekannt war. Aus diesem Grund ist die Subgruppenanalyse nach Serumkalzium-Wert nicht geeignet, valide Aussagen bezüglich einer Effektmodifikation durch den Serumkalzium-Wert zu treffen.

Alter als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der Morbidität

Für die Subgruppenanalyse nach Alter (</≥ 65 Jahre) ergibt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation a ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS. Für die Patienten < 65 Jahre zeigt die Analyse jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Da das 95 %-KI zu Hedges' g jedoch in beiden Fällen den Wert 0,2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Dies entspricht dem Ergebnis der Hauptanalyse in beiden Populationen. Für die Patienten ≥ 65 Jahre ist der Gruppenunterschied hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS nicht signifikant.

Bei Anwendung anderer Altersgrenzen (Alterskategorisierung II und III) zeigen sich in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a keine Belege für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS durch das Subgruppenmerkmal Alter. In Teilpopulation b ergibt sich für die Änderung der EQ-5D-VAS ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

In Teilpopulation b ergeben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Kategorisierung II und III) für die Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS. Die Analysen sind jedoch aufgrund der sehr geringen Größe der Subgruppe ≥ 75 Jahre wenig aussagekräftig, da die Subgruppe zu wenige Patienten umfasst, um einen Effektschätzer zu berechnen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	FACT-PWB (MMRM)	FACT-EWB (MMRM)	FACT-FWB (MMRM)	FACT-SWB (MMRM)	FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)
	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]
Alterskategorisierung I	**0,024***	0,702	**0,046***	0,247	**0,006***	0,593
Alterskategorisierung II	**0,006***	**0,021***	0,415	**0,016***	0,093	0,211
Alterskategorisierung III	**0,011***	0,063	0,144	0,056	**0,023***	0,468
Geschlecht	0,699	0,347	0,151	0,792	0,303	0,943
Ethnie	0,673	0,746	0,476	0,607	0,102	0,575
Region	0,776	0,892	0,916	0,620	0,715	0,658
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,235	0,050	0,548	0,960	0,619	0,330
IMDC-Prognosescore	0,437	0,515	0,351	0,858	**0,016***	0,502
Vorherige Nephrektomie	**0,008***	0,395	**0,002***	0,144	0,109	**0,025***
Vorherige Radiotherapie	0,176	**0,031***	0,325	0,515	0,514	0,579
Zeit seit Erstdiagnose	0,718	0,532	0,686	0,417	0,917	0,826
LDH-Wert	**0,015***	**0,041***	0,134	0,599	**0,004***	**0,011***

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	**FACT-PWB (MMRM)**	**FACT-EWB (MMRM)**	**FACT-FWB (MMRM)**	**FACT-SWB (MMRM)**	**FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)**
Hämoglobin-Wert	0,381	0,363	0,138	0,225	0,504	0,355
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,568	0,180	0,910	0,749	0,732	0,117
Alkalische Phosphatase	0,056	0,061	0,060	**0,004***	0,246	0,093
Baseline PD-L1-Status I	0,498	0,813	0,993	0,971	0,198	0,720
Baseline PD-L1-Status II	0,996	0,626	0,305	0,742	0,594	0,416
Baseline PD-L1-Status III	0,820	0,414	0,239	0,633	0,603	0,374

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Teilpopulation a)

Subgruppenmerkmal	**Teilpopulation a**					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	**FACT-PWB (MMRM)**	**FACT-EWB (MMRM)**	**FACT-FWB (MMRM)**	**FACT-SWB (MMRM)**	**FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)**
	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**
Alterskategorisierung I	0,080	0,573	0,060	0,350	0,227	0,655
Alterskategorisierung II	0,251	0,302	0,841	0,215	0,479	0,973
Alterskategorisierung III	0,195	0,582	0,111	0,413	0,473	0,910
Geschlecht	0,946	0,549	0,244	0,589	0,174	0,672
Ethnie	0,633	0,254	0,616	0,613	0,164	0,716
Region	0,545	0,429	0,792	0,702	0,870	0,990
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,534	0,103	0,699	0,603	0,963	0,576
IMDC-Prognosescore	0,449	0,346	0,105	0,698	0,052	0,439
Vorherige Nephrektomie	0,149	0,485	0,062	0,396	0,885	0,818
Vorherige Radiotherapie	0,236	0,098	0,347	0,694	0,519	0,296
Zeit seit Erstdiagnose	0,819	0,998	0,988	0,724	0,425	0,761
LDH-Wert	**0,007***	**0,005***	**0,039***	0,090	0,055	**0,003***
Hämoglobin-Wert	0,166	0,491	0,120	0,164	0,625	0,183

Subgruppenmerkmal	Teilpopulation a					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	**FACT-PWB (MMRM)**	**FACT-EWB (MMRM)**	**FACT-FWB (MMRM)**	**FACT-SWB (MMRM)**	**FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)**
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,244	0,060	0,278	0,311	0,641	**0,030***
Alkalische Phosphatase	0,637	0,373	0,516	0,174	0,155	0,409
Baseline PD-L1-Status I	0,478	0,916	0,610	0,959	0,188	0,670
Baseline PD-L1-Status II	0,881	0,510	0,699	0,901	0,561	0,389
Baseline PD-L1-Status III	0,976	0,330	0,710	0,794	0,398	0,464

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 (Teilpopulation b)

Subgruppenmerkmal	Teilpopulation b					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	**FACT-PWB (MMRM)**	**FACT-EWB (MMRM)**	**FACT-FWB (MMRM)**	**FACT-SWB (MMRM)**	**FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)**
	p-Wert des Interaktionstests[1]	**p-Wert des Interaktionstests[1]**	**p-Wert des Interaktionstests[1]**	**p-Wert des Interaktionstests[1]**	**p-Wert des Interaktionstests[1]**	**p-Wert des Interaktionstests[1]**
Alterskategorisierung I	0,189	0,550	0,514	0,509	**< 0,001***	0,909
Alterskategorisierung II	**0,002***	**0,014***	0,078	**0,007***	0,150	**0,011***
Alterskategorisierung III	**0,011***	**0,014***	0,216	**0,025***	**0,005***	**0,026***
Geschlecht	0,345	0,517	0,321	0,619	0,456	0,573
Ethnie	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]
Region	**0,049***	0,137	0,254	**0,044***	0,156	0,090
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,423	0,248	0,814	0,511	0,844	0,384
IMDC-Prognosescore	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]	- [2]
Vorherige Nephrektomie	**0,046***	0,970	**0,009***	0,239	**0,011***	**0,030***
Vorherige Radiotherapie	0,467	0,149	0,725	0,430	0,838	0,374
Zeit seit Erstdiagnose	0,594	0,136	0,371	0,355	0,558	0,977
LDH-Wert	0,580	0,943	0,990	0,404	0,092	0,458
Hämoglobin-Wert	0,881	0,513	0,246	0,821	0,137	0,844

Subgruppenmerkmal	Teilpopulation b					
	FACT-G Gesamtscore (MMRM)	**FACT-PWB (MMRM)**	**FACT-EWB (MMRM)**	**FACT-FWB (MMRM)**	**FACT-SWB (MMRM)**	**FKSI-15 Gesamtscore (MMRM)**
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,235	0,648	0,243	0,439	0,643	0,669
Alkalische Phosphatase	**0,003***	0,074	**0,008***	**0,003***	0,389	0,064
Baseline PD-L1-Status I	0,787	0,670	0,440	0,497	0,573	0,762
Baseline PD-L1-Status II	0,551	0,603	0,234	0,314	0,616	0,781
Baseline PD-L1-Status III	0,361	0,478	0,126	0,250	0,889	0,568

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

(2) Keine Analyse aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (n < 10)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G“ ergeben sich hinsichtlich des FACT-G-Gesamtscores für die Subgruppenmerkmale Alter (Kategorisierung I, II und III), Nephrektomie und LDH-Wert jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) zeigt sich hingegen lediglich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal LDH-Wert. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (Kategorisierung II und III), Region, Nephrektomie sowie alkalische Phosphatase. Die Subgruppenergebnisse für den FACT-G-Gesamtscore sind in Tabelle 4-77 dargestellt.

Hinsichtlich des PWB ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Alter (Kategorisierung II), Radiotherapie und LDH-Wert jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal LDH-Wert. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergibt

sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Kategorisierung II und III). Die Subgruppenergebnisse für den PWB sind in Tabelle 4-78 dargestellt.

Hinsichtlich des EWB ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Alter (Kategorisierung I) und Nephrektomie jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) zeigt sich hingegen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal LDH-Wert. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Nephrektomie und alkalische Phosphatase. Die Subgruppenergebnisse für den EWB sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Hinsichtlich des FWB ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Alter (Kategorisierung II) und alkalische Phosphatase jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) gibt es hingegen keine Belege für eine Effektmodifikation. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (Kategorisierung II und III), Region sowie alkalische Phosphatase. Die Subgruppenergebnisse für den FWB sind in Tabelle 4-80 dargestellt.

Hinsichtlich des SWB ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Alter (Kategorisierung I und III), IMDC-Prognosescore und LDH-Wert jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) gibt es hingegen keine Belege für eine Effektmodifikation. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (Kategorisierung I und III) sowie Nephrektomie. Die Subgruppenergebnisse für den SWB sind in Tabelle 4-81 dargestellt.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI“ ergeben sich hinsichtlich des FKSI-15 für die Subgruppenmerkmale Nephrektomie und LDH-Wert jeweils Belege für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation. In der Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale LDH-Wert und Serumkalzium-Wert. In der Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ergeben sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (Kategorisierung II und III) sowie Nephrektomie. Die Subgruppenergebnisse für den FKSI-15 sind in Tabelle 4-82 dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FACT-G-Gesamtscore über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	389	82,78 (14,92)	5,00 (2,89)	422	380	80,89 (15,79)	1,70 (2,89)	3,30 [1,82; 4,78] < 0,001	0,31 [0,17; 0,46]	
Alterskategorisierung I											0,024
< 65 Jahre	265	243	83,23 (14,91)	6,42 (2,92)	259	230	81,31 (16,30)	1,84 (2,92)	4,58 [2,71; 6,45] < 0,001	0,44 [0,26; 0,62]	
≥ 65 Jahre	160	146	82,04 (14,95)	2,52 (2,97)	163	150	80,25 (15,00)	1,40 (2,97)	1,12 [-1,25; 3,49] 0,354	0,11 [-0,12; 0,34]	
Alterskategorisierung II											0,006
< 75 Jahre	390	357	82,81 (14,87)	5,70 (2,90)	392	354	80,66 (16,02)	1,76 (2,89)	3,93 [2,41; 5,46] < 0,001	0,38 [0,23; 0,53]	
≥ 75 Jahre	35	32	82,43 (15,71)	-2,82 (3,39)	30	26	84,10 (12,02)	0,97 (3,48)	-3,79 [-9,13; 1,56] 0,164	-0,36 [-0,88; 0,16]	
Alterskategorisierung III											0,011
< 65 Jahre	265	243	83,23 (14,91)	6,44 (2,92)	259	230	81,31 (16,30)	1,86 (2,92)	4,58 [2,72; 6,44] < 0,001	0,44 [0,26; 0,63]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	125	114	81,93 (14,80)	4,04 (3,01)	133	124	79,45 (15,48)	1,52 (2,99)	2,52 [-0,11; 5,15] 0,061	0,24 [-0,01; 0,50]	
≥ 75 Jahre	35	32	82,43 (15,71)	-2,84 (3,39)	30	26	84,10 (12,02)	0,95 (3,48)	-3,79 [-9,12; 1,54] 0,163	-0,36 [-0,88; 0,16]	
Vorherige Nephrektomie											0,008
ja	341	316	83,08 (14,74)	6,22 (2,91)	319	295	82,08 (15,38)	2,05 (2,91)	4,17 [2,54; 5,81] < 0,001	0,40 [0,24; 0,56]	
nein	84	73	81,51 (15,71)	0,60 (3,08)	103	85	76,78 (16,57)	1,35 (3,06)	-0,74 [-4,02; 2,53] 0,656	-0,07 [-0,38; 0,24]	
LDH-Wert											0,015
≤ 1,5-fach ULN	393	363	82,98 (14,92)	5,87 (2,91)	394	361	81,21 (15,70)	2,08 (2,90)	3,79 [2,29; 5,30] < 0,001	0,37 [0,22; 0,51]	
> 1,5-fach ULN	25	22	79,76 (14,49)	-4,31 (3,65)	20	17	74,19 (17,22)	0,63 (3,89)	-4,94 [-11,80; 1,93] 0,158	-0,45 [-1,09; 0,19]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	333	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24] < 0,001	0,36 [0,20; 0,52]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
LDH-Wert											0,007
≤ 1,5-fach ULN	313	291	84,69 (13,67)	6,23 (3,02)	319	294	82,97 (15,05)	2,06 (3,01)	4,17 [2,55; 5,78] < 0,001	0,42 [0,25; 0,58]	
> 1,5-fach ULN	16	15	79,72 (15,02)	-4,12 (3,99)	9	8	82,60 (17,76)	3,95 (4,68)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	89	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [-1,74; 5,73] 0,293	0,17 [-0,15; 0,48]	
Alterskategorisierung II											0,002
< 75 Jahre	83	72	76,03 (17,22)	8,54 (3,56)	82	73	72,16 (15,79)	4,59 (3,57)	3,95 [0,26; 7,65] 0,036	0,35 [0,02; 0,67]	
≥ 75 Jahre	8	8	77,17 (19,94)	-10,18 (5,20)	7	4	81,92 (18,76)	7,08 (6,39)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Alterskategorisierung III											0,011
< 65 Jahre	59	50	77,15 (17,61)	9,24 (3,64)	54	46	72,24 (16,17)	5,41 (3,70)	3,83 [-0,71; 8,37] 0,097	0,34 [-0,07; 0,74]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	73,50 (16,40)	6,42 (4,15)	28	27	72,02 (15,42)	2,69 (3,99)	3,72 [-2,68; 10,13]	0,32 [-0,24; 0,89]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
									0,252		
≥ 75 Jahre	8	8	77,17 (19,94)	-10,39 (5,21)	7	4	81,92 (18,76)	6,97 (6,41)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Region											0,049
USA	26	22	80,14 (18,69)	13,10 (4,10)	26	21	78,67 (15,44)	3,89 (4,19)	9,21 [2,19; 16,23] 0,011	0,77 [0,15; 1,39]	
Kanada, West- und Nord-Europa	29	24	76,48 (16,92)	5,14 (4,08)	28	26	72,25 (15,31)	7,35 (4,02)	-2,20 [-8,74; 4,33] 0,506	-0,18 [-0,74; 0,37]	
Rest der Welt	36	34	73,34 (16,78)	1,65 (3,89)	35	30	68,82 (16,12)	1,25 (3,97)	0,40 [-5,34; 6,14] 0,891	0,03 [-0,46; 0,52]	
Vorherige Nephrektomie											0,046
ja	57	53	76,94 (17,68)	9,31 (3,68)	57	51	74,30 (15,18)	4,64 (3,68)	4,67 [0,19; 9,15] 0,041	0,40 [0,01; 0,79]	
nein	34	27	74,60 (16,96)	1,57 (3,97)	32	26	69,46 (17,25)	4,73 (4,08)	-3,16 [-9,51; 3,19] 0,327	-0,26 [-0,80; 0,28]	
Alkalische Phosphatase											0,003

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
< ULN	50	47	79,24 (16,67)	4,47 (3,71)	47	44	75,34 (16,48)	7,11 (3,72)	-2,64 [-7,40; 2,12] 0,275	-0,23 [-0,64; 0,19]	
≥ ULN	40	33	71,75 (17,65)	8,91 (3,89)	39	32	69,07 (14,97)	0,56 (3,94)	8,35 [2,64; 14,06] 0,004	0,70 [0,20; 1,20]	

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des PWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	392	23,58 (4,57)	1,84 (1,10)	422	383	23,51 (4,77)	-0,23 (1,10)	2,07 [1,59; 2,54] < 0,001	0,61 [0,47; 0,76]	
Alterskategorisierung II											0,021
< 75 Jahre	390	360	23,58 (4,63)	2,01 (1,10)	392	357	23,45 (4,85)	-0,23 (1,10)	2,24 [1,75; 2,73] < 0,001	0,67 [0,52; 0,82]	
≥ 75 Jahre	35	32	23,61 (3,88)	-0,09 (1,24)	30	26	24,33 (3,49)	-0,23 (1,27)	0,14 [-1,59; 1,86] 0,877	0,04 [-0,48; 0,56]	
Vorherige Radiotherapie											0,031
ja	52	48	22,17 (4,06)	0,25 (1,19)	51	48	21,36 (5,30)	-0,42 (1,19)	0,67 [-0,68; 2,03] 0,328	0,20 [-0,20; 0,60]	
nein	373	344	23,78 (4,61)	2,08 (1,10)	365	335	23,82 (4,62)	-0,18 (1,10)	2,26 [1,75; 2,76] < 0,001	0,67 [0,52; 0,83]	
LDH-Wert											0,041
≤ 1,5-fach ULN	393	366	23,73 (4,54)	2,04 (1,11)	394	364	23,69 (4,66)	-0,15 (1,11)	2,20 [1,71; 2,68] < 0,001	0,66 [0,51; 0,81]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
> 1,5-fach ULN	25	22	21,29 (4,66)	-1,27 (1,32)	20	17	19,88 (5,90)	-1,07 (1,40)	-0,20 [-2,46; 2,05] 0,859	-0,06 [-0,69; 0,58]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	333	306	24,29 (4,27)	-0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54] < 0,001	0,63 [0,47; 0,79]	
LDH-Wert											0,005
≤ 1,5-fach ULN	313	294	24,45 (3,92)	2,05 (1,15)	319	297	24,35 (4,20)	-0,15 (1,15)	2,20 [1,69; 2,71] < 0,001	0,69 [0,53; 0,86]	
> 1,5-fach ULN	16	15	21,90 (4,41)	-1,49 (1,43)	9	8	22,00 (6,65)	0,42 (1,64)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	89	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49] < 0,001	0,56 [0,24; 0,88]	
Alterskategorisierung II											0,014
< 75 Jahre	83	72	20,55 (5,62)	3,32 (1,42)	82	73	20,30 (5,42)	0,59 (1,42)	2,73 [1,45; 4,01] < 0,001	0,69 [0,36; 1,03]	
≥ 75 Jahre	8	8	21,88 (5,11)	-0,17 (1,93)	7	4	22,92 (4,69)	3,08 (2,32)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
									N.A.		
Alterskategorisierung III											0,014
< 65 Jahre	59	50	20,31 (5,73)	3,28 (1,44)	54	46	19,86 (5,36)	1,36 (1,46)	1,93 [0,37; 3,48] 0,016	0,49 [0,08; 0,90]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	21,10 (5,44)	3,29 (1,61)	28	27	21,05 (5,53)	-0,83 (1,55)	4,13 [1,91; 6,34] < 0,001	1,03 [0,43; 1,63]	
≥ 75 Jahre	8	8	21,88 (5,11)	-0,20 (1,93)	7	4	22,92 (4,69)	3,03 (2,31)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; PWB = *Physical Well-Being*; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des EWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	391	17,58 (4,35)	1,43 (0,87)	422	383	16,75 (4,75)	1,13 (0,87)	0,31 [-0,08; 0,70] 0,124	0,11 [-0,03; 0,25]	
Alterskategorisierung I											0,046
< 65 Jahre	265	244	17,46 (4,36)	1,67 (0,87)	259	232	16,64 (4,93)	1,06 (0,87)	0,61 [0,12; 1,11] 0,016	0,22 [0,04; 0,40]	
≥ 65 Jahre	160	147	17,78 (4,35)	1,01 (0,89)	163	151	16,93 (4,45)	1,21 (0,88)	-0,20 [-0,83; 0,43] 0,533	-0,07 [-0,30; 0,16]	
Vorherige Nephrektomie											0,002
ja	341	317	17,57 (4,37)	1,72 (0,87)	319	296	17,06 (4,54)	1,13 (0,87)	0,59 [0,15; 1,02] 0,008	0,21 [0,06; 0,37]	
nein	84	74	17,61 (4,30)	0,41 (0,91)	103	87	15,69 (5,28)	1,32 (0,91)	-0,91 [-1,77; -0,04] 0,039	-0,32 [-0,64; -0,01]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	333	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [-0,07; 0,78] 0,105	0,13 [-0,03; 0,29]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
LDH-Wert											0,039
≤ 1,5-fach ULN	313	293	17,75 (4,23)	1,94 (0,91)	319	297	16,87 (4,75)	1,48 (0,91)	0,46 [0,02; 0,90] 0,041	0,17 [0,01; 0,33]	
> 1,5-fach ULN	16	15	15,93 (5,48)	0,41 (1,16)	9	8	18,70 (5,42)	2,54 (1,34)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	89	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [-0,85; 1,05] 0,833	0,03 [-0,28; 0,35]	
Vorherige Nephrektomie											0,009
ja	57	53	17,10 (4,88)	1,75 (1,14)	57	51	17,10 (3,75)	0,79 (1,13)	0,96 [-0,17; 2,09] 0,096	0,32 [-0,06; 0,71]	
nein	34	27	17,48 (3,99)	-0,08 (1,20)	32	26	14,04 (5,59)	1,58 (1,23)	-1,66 [-3,30; -0,03] 0,047	-0,54 [-1,09; 0,01]	
Alkalische Phosphatase											0,008
< ULN	50	47	17,75 (4,73)	0,36 (1,14)	47	44	16,66 (4,74)	1,34 (1,15)	-0,98 [-2,18; 0,23] 0,111	-0,33 [-0,74; 0,08]	
≥ ULN	40	33	16,48 (4,30)	1,82 (1,18)	39	32	15,16 (4,50)	0,27 (1,20)	1,55 [0,09; 3,02]	0,51 [0,02; 1,00]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
									0,038		

EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des FWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	392	18,85 (6,43)	1,92 (1,22)	422	383	18,39 (6,62)	0,98 (1,22)	0,95 [0,35; 1,55] 0,002	0,22 [0,08; 0,36]	
Alterskategorisierung II											0,016
< 75 Jahre	390	360	18,86 (6,38)	2,17 (1,22)	392	356	18,32 (6,71)	0,99 (1,22)	1,18 [0,55; 1,80] < 0,001	0,28 [0,13; 0,42]	
≥ 75 Jahre	35	32	18,73 (7,13)	-0,82 (1,42)	30	27	19,27 (5,34)	0,76 (1,45)	-1,58 [-3,75; 0,58] 0,152	-0,37 [-0,89; 0,15]	
Alkalische Phosphatase											0,004
< ULN	333	315	19,35 (6,11)	2,02 (1,23)	309	291	19,16 (6,42)	1,60 (1,23)	0,42 [-0,25; 1,09] 0,222	0,10 [-0,06; 0,26]	
≥ ULN	89	77	16,78 (7,29)	2,44 (1,30)	102	87	15,79 (6,53)	-0,13 (1,29)	2,58 [1,25; 3,90] < 0,001	0,59 [0,28; 0,91]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	89	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [-0,70; 2,25] 0,301	0,16 [-0,15; 0,48]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Alterskategorisierung II											0,007
< 75 Jahre	83	72	15,44 (6,93)	3,44 (1,52)	82	73	13,85 (7,05)	2,01 (1,52)	1,44 [-0,06; 2,93] 0,059	0,31 [-0,02; 0,64]	
≥ 75 Jahre	8	8	16,25 (10,75)	-2,13 (2,15)	7	4	16,75 (6,99)	4,01 (2,62)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Alterskategorisierung III											0,025
< 65 Jahre	59	50	16,12 (6,91)	3,62 (1,54)	54	46	13,72 (6,91)	2,49 (1,57)	1,13 [-0,71; 2,96] 0,227	0,24 [-0,16; 0,65]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	13,91 (6,88)	2,85 (1,75)	28	27	14,07 (7,41)	0,99 (1,68)	1,85 [-0,73; 4,44] 0,159	0,40 [-0,17; 0,97]	
≥ 75 Jahre	8	8	16,25 (10,75)	-2,20 (2,15)	7	4	16,75 (6,99)	3,97 (2,62)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Region											0,044
USA	26	22	17,14 (7,67)	5,02 (1,70)	26	21	15,10 (6,77)	1,66 (1,75)	3,37 [0,58; 6,15] 0,018	0,71 [0,09; 1,33]	
Kanada, West- und Nord-Europa	29	24	15,08 (6,80)	1,96 (1,70)	28	26	14,12 (6,66)	3,39 (1,68)	-1,43 [-4,01; 1,15] 0,274	-0,30 [-0,86; 0,25]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Rest der Welt	36	34	14,79 (7,47)	1,56 (1,64)	35	30	13,13 (7,62)	0,78 (1,66)	0,77 [-1,49; 3,04] 0,500	0,17 [-0,33; 0,66]	
Alkalische Phosphatase											0,003
< ULN	50	47	17,23 (7,02)	2,34 (1,56)	47	44	15,09 (7,09)	3,39 (1,57)	-1,05 [-2,92; 0,82] 0,268	-0,23 [-0,64; 0,18]	
≥ ULN	40	33	13,09 (7,12)	3,36 (1,63)	39	32	12,81 (6,71)	-0,03 (1,65)	3,40 [1,16; 5,64] 0,003	0,73 [0,23; 1,23]	

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FWB = *Functional Well-Being*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FACT-G“ aus CA209-214 – Änderung des SWB über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]	Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	392	22,76 (5,29)	0,36 (1,02)	422	384	22,29 (5,30)	0,17 (1,02)	0,19 [-0,30; 0,69] 0,445	0,05 [-0,09; 0,20]	
Alterskategorisierung I											0,006
< 65 Jahre	265	245	23,00 (5,43)	0,72 (1,03)	259	232	22,86 (4,95)	-0,01 (1,03)	0,73 [0,10; 1,37] 0,023	0,21 [0,03; 0,39]	
≥ 65 Jahre	160	147	22,36 (5,03)	-0,26 (1,05)	163	152	21,41 (5,70)	0,43 (1,04)	-0,69 [-1,49; 0,11] 0,093	-0,19 [-0,42; 0,03]	
Alterskategorisierung III											0,023
< 65 Jahre	265	245	23,00 (5,43)	0,72 (1,03)	259	232	22,86 (4,95)	-0,02 (1,03)	0,74 [0,10; 1,37] 0,022	0,21 [0,03; 0,39]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	125	115	22,52 (4,89)	0,11 (1,06)	133	125	21,33 (5,84)	0,59 (1,05)	-0,48 [-1,38; 0,41] 0,292	-0,14 [-0,39; 0,12]	
≥ 75 Jahre	35	32	21,77 (5,55)	-1,56 (1,18)	30	27	21,78 (5,09)	-0,29 (1,21)	-1,27 [-3,06; 0,53] 0,166	-0,36 [-0,87; 0,16]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz[1] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
IMDC-Prognosescore[2]											0,016
0	9	9	16,67 (11,24)	3,58 (1,60)	8	8	23,83 (2,55)	-0,11 (1,61)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
1-2	315	293	23,03 (5,18)	-0,35 (1,08)	317	294	22,32 (5,33)	-0,71 (1,08)	0,35 [-0,21; 0,92] 0,219	0,10 [-0,06; 0,26]	
3-6	101	90	22,48 (4,42)	0,60 (1,10)	97	82	22,02 (5,41)	1,47 (1,11)	-0,88 [-1,95; 0,20] 0,109	-0,24 [-0,54; 0,06]	
LDH-Wert											0,004
≤ 1,5-fach ULN	393	366	22,71 (5,29)	0,47 (1,03)	394	365	22,23 (5,34)	0,08 (1,03)	0,39 [-0,13; 0,90] 0,140	0,11 [-0,04; 0,25]	
> 1,5-fach ULN	25	22	23,34 (5,54)	-1,48 (1,28)	20	17	23,04 (4,41)	1,69 (1,36)	-3,18 [-5,53; -0,82] 0,008	-0,84 [-1,50; -0,18]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	89	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	-0,82 [-1,90; 0,26] 0,136	-0,24 [-0,55; 0,08]	
Alterskategorisierung I											< 0,001
< 65 Jahre	59	50	23,40 (3,82)	2,01 (1,30)	54	46	22,58 (4,89)	1,35 (1,31)	0,66 [-0,67; 1,98]	0,20 [-0,20; 0,60]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
									0,330		
≥ 65 Jahre	32	30	21,56 (4,01)	-0,82 (1,38)	35	31	21,55 (5,80)	2,39 (1,36)	-3,21 [-4,89; -1,54] < 0,001	-0,95 [-1,48; -0,42]	
Alterskategorisierung III											0,005
< 65 Jahre	59	50	23,40 (3,82)	2,09 (1,29)	54	46	22,58 (4,89)	1,44 (1,30)	0,65 [-0,63; 1,94] 0,318	0,20 [-0,20; 0,60]	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	21,66 (3,46)	0,29 (1,42)	28	27	21,38 (6,03)	2,95 (1,37)	-2,66 [-4,49; -0,83] 0,005	-0,80 [-1,39; -0,22]	
≥ 75 Jahre	8	8	21,29 (5,53)	-3,57 (1,66)	7	4	22,75 (4,31)	-0,21 (1,96)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Vorherige Nephrektomie											0,011
ja	57	53	23,06 (4,09)	1,76 (1,31)	57	51	21,86 (5,97)	1,58 (1,30)	0,18 [-1,14; 1,49] 0,789	0,05 [-0,33; 0,44]	
nein	34	27	22,03 (3,70)	0,03 (1,37)	32	26	22,76 (3,48)	2,80 (1,40)	-2,76 [-4,61; -0,92] 0,004	-0,79 [-1,35; -0,23]	

FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1;

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]	Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB = *Social Well-Being*; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs) (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung. (2) Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Subgruppenanalysen wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.										

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß FKSI" aus CA209-214 – Änderung des FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]	N	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]	Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)											
alle Patienten	425	391	46,61 (7,78)	3,88 (1,70)	422	378	45,99 (8,32)	1,39 (1,70)	2,48 [1,72; 3,25] < 0,001	0,46 [0,32; 0,60]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
Vorherige Nephrektomie											0,025
ja	341	316	47,05 (7,59)	4,39 (1,70)	319	290	46,92 (7,88)	1,51 (1,70)	2,88 [2,03; 3,73] < 0,001	0,54 [0,38; 0,70]	
nein	84	75	44,77 (8,34)	2,04 (1,78)	103	88	42,89 (9,03)	1,30 (1,78)	0,73 [-0,94; 2,41] 0,391	0,13 [-0,17; 0,44]	
LDH-Wert											0,011
≤ 1,5-fach ULN	393	366	46,91 (7,66)	4,19 (1,71)	394	359	46,35 (8,14)	1,45 (1,71)	2,74 [1,96; 3,51] < 0,001	0,51 [0,37; 0,66]	
> 1,5-fach ULN	25	21	41,91 (8,89)	-0,80 (2,07)	20	17	39,06 (9,09)	1,29 (2,20)	-2,09 [-5,72; 1,53] 0,258	-0,36 [-1,01; 0,28]	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)											
alle Patienten	334	311	47,86 (6,95)	3,76 (1,77)	333	302	47,58 (7,37)	1,16 (1,77)	2,60 [1,76; 3,43] < 0,001	0,49 [0,33; 0,65]	
LDH-Wert											0,003
≤ 1,5-fach ULN	313	294	48,15 (6,78)	3,98 (1,78)	319	293	47,68 (7,34)	1,15 (1,78)	2,83 [1,99; 3,67] < 0,001	0,54 [0,38; 0,71]	
> 1,5-fach ULN	16	14	42,16 (8,73)	-0,52 (2,29)	9	8	44,13 (8,56)	3,97 (2,60)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
									N.A.		
Korrigierter Serumkalzium-Wert											0,030
≤ 10 mg/dl	52	50	47,30 (6,18)	-3,30 (4,39)	51	45	48,85 (7,33)	-4,56 (4,39)	1,26 [-1,14; 3,66] 0,299	0,21 [-0,19; 0,61]	
> 10 mg/dl	5	5	43,20 (7,16)	-8,11 (5,05)	8	7	43,86 (7,67)	-1,40 (4,91)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)											
alle Patienten	91	80	41,75 (8,87)	5,07 (2,15)	89	76	39,65 (8,91)	3,09 (2,16)	1,97 [0,14; 3,81] 0,035	0,34 [0,02; 0,65]	
Alterskategorisierung II											0,011
< 75 Jahre	83	72	41,39 (8,86)	5,81 (2,15)	82	73	39,48 (8,92)	3,05 (2,15)	2,76 [0,92; 4,61] 0,004	0,49 [0,16; 0,82]	
≥ 75 Jahre	8	8	45,04 (8,81)	-0,91 (2,84)	7	3	43,74 (9,34)	5,75 (3,68)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Alterskategorisierung III											0,026
< 65 Jahre	59	50	41,79 (9,01)	5,98 (2,17)	54	46	39,36 (9,15)	3,98 (2,20)	1,99 [-0,25; 4,24] 0,081	0,35 [-0,05; 0,76]	

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib		
	N	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**n**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD als Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert des Interaktionstests**
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	22	40,48 (8,63)	5,09 (2,41)	28	27	39,68 (8,67)	1,14 (2,33)	3,95 [0,77; 7,13] 0,015	0,69 [0,11; 1,27]	
≥ 75 Jahre	8	8	45,04 (8,81)	-1,02 (2,83)	7	3	43,74 (9,34)	5,66 (3,67)	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	
Vorherige Nephrektomie											0,030
ja	57	53	41,99 (8,76)	6,53 (2,19)	57	50	41,92 (8,09)	3,14 (2,19)	3,39 [1,22; 5,56] 0,002	0,60 [0,21; 1,00]	
nein	34	27	41,28 (9,23)	2,55 (2,30)	32	26	35,27 (8,92)	3,34 (2,38)	-0,79 [-3,92; 2,34] 0,618	-0,13 [-0,67; 0,41]	

FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten (d.h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB = *Social Well-Being*; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score zu Studienbeginn und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Ein positiver Wert für die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

(2) Im CRF wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores, inklusive des korrigierten Serumkalzium-Werts > 10 mg/dl, dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Spiegels musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch für > 80 % der Patienten kein konkreter Serumkalzium-Wert vorliegt. Diese Patienten wurden für die Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt.

Alter als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalysen nach Alter (Kategorisierungen I, II und III) ergeben sich folgende Belege für eine Effektmodifikation.

Bei der Auswertung des FACT-G-Gesamtscores zeigt sich für alle drei Alterskategorisierungen ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Gesamtpopulation und für die Kategorisierungen II und III in Teilpopulation b. In der Gesamtpopulation zeigt die Analyse für die Patienten < 65 Jahre bzw. < 75 Jahre einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G. Für die Patienten ≥ 65 Jahre bzw. ≥ 65 bis < 75 Jahre ist der Gruppenunterschied hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtscores nicht statistisch signifikant, aber es besteht ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre umfasst nur wenige Patienten und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Teilpopulation b zeigt sich ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten < 75 Jahre. Die Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre ist zu klein, um einen Effektschätzer zu berechnen.

Auch bei der Auswertung der FACT-G-Subskalen PWB, EWB, FWB und SWB zeigen sich vereinzelt Belege für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal Alter für verschiedene Alterskategorisierungen. Wie im Falle des FACT-G-Gesamtscores besteht dabei für die Patienten < 65 Jahre bzw. < 75 Jahre jeweils ein statistisch signifikanter und teilweise klinisch relevanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Für die älteren Patienten sind die Behandlungsunterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Sunitinib hingegen nicht statistisch signifikant.

In Teilpopulation a besteht für keine der ausgewerteten Skalen des FACT-G eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal Alter.

Des Weiteren ergibt sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. In Teilpopulation b zeigen sich hingegen Belege für eine Effektmodifikation (Alterskategorisierung II und III), allerdings sind die Analysen aufgrund der geringen Patientenzahl in der Subgruppe ≥ 75 Jahre wenig aussagekräftig.

Vorherige Nephrektomie als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalyse nach vorheriger Nephrektomie (ja/nein) ergeben sich für zwei Skalen des FACT-G sowie für den FKSI-15 in der Gesamtpopulation Belege für eine Effektmodifikation.

Für die Patienten mit vorheriger Nephrektomie zeigt die Analyse des FACT-G-Gesamtscores einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Ergebnis spiegelt das statistisch signifikante Ergebnis der Hauptanalyse wider. Für die Patienten ohne Nephrektomie besteht hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppe umfasst jedoch weniger als 20 % der Patienten und die Ergebnisse sind somit schwer zu interpretieren. Ein vergleichbares Bild zeigt sich bei Auswertung des EWB und FKSI-15.

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation besteht in der Teilpopulation a für keine der ausgewerteten Skalen eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal Nephrektomie bezüglich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G oder FKSI.

In der Teilpopulation b ergeben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Nephrektomie für die Auswertungen des Gesamtscores sowie zweier Subskalen des FACT-G und die Auswertung des FKSI-15. Generell zeigen dabei die Patienten mit vorheriger Nephrektomie ein besseres Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, jedoch sind die Auswertungen aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Subgruppen von geringer Aussagekraft.

LDH-Wert als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalyse nach LDH-Wert (≤ 1,5-fach/> 1,5-fach ULN) ergeben sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Teilpopulation a mehrere Belege für eine Effektmodifikation. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen in der Subgruppe LDH > 1,5-fach ULN wenig aussagekräftig.

Für die Patienten mit einem normalen oder leicht erhöhten LDH-Wert (≤ 1,5-fach ULN) zeigen die Analysen bezüglich des FACT-G-Gesamtscores, des PWB und des FKSI-15 in beiden Populationen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Patienten mit einem deutlich erhöhten LDH-Wert (> 1,5-fach ULN) ist der Gruppenunterschied jeweils statistisch nicht signifikant. Einzig für die Subskala SWB zeigt sich in der Gesamtpopulation bei Patienten mit einem deutlich erhöhten LDH-Wert (> 1,5-fach ULN) ein statistisch signifikanter Nachteil zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Da das 95 %-KI zu Hedges' g jedoch den Wert -0,2 einschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Nachteil ausgegangen werden.

Vorherige Radiotherapie als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalyse nach vorheriger Radiotherapie (ja/nein) ergibt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation bei der Auswertung des PWB. Für die Patienten ohne vorherige Radiotherapie zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PWB. Dies entspricht dem Ergebnis der Hauptanalyse. Für die Patienten mit vorheriger Radiotherapie ist der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant.

Bei den weiteren Auswertungen zum FACT-G sowie FKSI-15 ergeben sich keine Belege für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Merkmal Radiotherapie. Somit kann das Ergebnis bezüglich des PWB als Zufallsbefund angesehen werden.

Alkalische Phosphatase als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalyse bezüglich der alkalischen Phosphatase (</≥ ULN) ergibt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation bei der Auswertung der FACT-G-Subskala FWB. Für die Patienten mit einer erhöhten Konzentration der alkalischen Phosphatase im Blut zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FWB. Für die Patienten mit Werten im Normbereich ist der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant.

Bei den weiteren Auswertungen zum FACT-G sowie FKSI-15 ergeben sich keine Belege für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal alkalische Phosphatase für die Gesamtpopulation.

In der Teilpopulation b ergeben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal alkalische Phosphatase bei der Auswertung des Gesamtscores sowie zweier Subskalen des FACT-G. Generell zeigen dabei die Patienten mit einer erhöhten Konzentration der alkalischen Phosphatase ein besseres Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, jedoch sind die Auswertungen aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Subgruppen von geringer Aussagekraft.

IMDC-Prognosescore als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Subgruppenanalyse nach IMDC-Prognosescore (0/1-2/3-6 Risikofaktoren) ergibt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation bei der Auswertung der FACT-G-Subskala SWB. Allerdings zeigt die Analyse für keine der Subgruppen einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SWB. Dies entspricht dem Ergebnis der Hauptanalyse.

Bei den weiteren Auswertungen zum FACT-G sowie FKSI-15 ergeben sich keine Belege für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Subgruppenmerkmal IMDC-Prognosescore. Somit kann das Ergebnis bezüglich des SWB als Zufallsbefund angesehen werden.

Serumkalzium-Wert als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der korrigierte Serumkalzium-Wert (> 10 mg/dl) stellt einen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores dar. Im CRF wurde das Vorliegen der Risikofaktoren dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Werts musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch für > 80 % der Patienten kein konkreter Serumkalzium-Wert vorliegt. Der Subgruppenanalyse liegen allerdings nur diejenigen Patienten zu Grunde, für die der Serumkalzium-Wert bekannt war. Aus diesem Grund ist die Subgruppenanalyse nach Serumkalzium-Wert nicht geeignet, valide Aussagen bezüglich einer Effektmodifikation durch den Serumkalzium-Wert zu treffen.

Region als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Teilpopulation b ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtscores und der Subskala FWB. Dabei zeigt die Analyse jeweils für Patienten in den USA einen signifikanten, aber nicht klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. In den anderen beiden Subgruppen (Kanada, West- und Nord-Europa sowie Rest der Welt) ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahlen von geringer Aussagekraft.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Verträglichkeit

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Verträglichkeit aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation		
	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]	p-Wert des Interaktionstests[1]
Alterskategorisierung I	0,5304	**0,0451***	0,1275
Alterskategorisierung II	0,2534	0,3690	0,4603
Alterskategorisierung III	0,4810	0,1531	0,3212
Geschlecht	0,2776	0,1539	**0,0349***
Ethnie	0,3445	0,4415	0,3452
Region	0,6593	0,8175	0,6438
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,5417	0,5065	0,4245
IMDC-Prognosescore	0,1308	0,0743	0,1792
Vorherige Nephrektomie	0,8961	0,6818	0,5526
Vorherige Radiotherapie	**0,0205***	0,3946	0,4674
Zeit seit Erstdiagnose	0,4367	0,9330	0,8920
LDH-Wert	0,6898	**0,0035***	0,0726
Hämoglobin-Wert	0,5110	0,1802	0,0502
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,0936	0,1415	0,5111

Subgruppenmerkmal	Gesamtpopulation		
	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
Alkalische Phosphatase	0,6862	0,8251	0,2389
Baseline PD-L1-Status I	0,8981	**0,0158***	**0,0059***
Baseline PD-L1-Status II	0,5840	**0,0132***	0,1108
Baseline PD-L1-Status III	0,6519	**0,0169***	0,0858

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1
(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte zur Verträglichkeit aus CA209-214 (Teilpopulation a und b)

Subgruppenmerkmal	Teilpopulation a			Teilpopulation b		
	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	p-Wert des Interaktionstests[(1)]	p-Wert des Interaktionstests[(1)]
Alterskategorisierung I	0,9308	**0,0339***	0,0829	0,1152	0,7614	0,9876
Alterskategorisierung II	0,6972	0,6142	0,9399	**0,0117***	0,3974	0,9862
Alterskategorisierung III	0,9109	0,1120	0,1706	**0,0214***	0,677	0,8673
Geschlecht	0,2738	0,2574	0,2249	0,8552	0,7664	0,1729
Ethnie	0,0873	0,6369	0,6263	- [(2)]	- [(2)]	- [(2)]

Subgruppenmerkmal	Teilpopulation a			Teilpopulation b		
	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
Region	0,8647	0,9479	0,5577	0,326	0,6543	0,9841
Karnofsky-Perfomance-Status (KPS)	0,4186	0,8869	0,6734	0,7553	0,8847	0,3928
IMDC-Prognosescore	0,1326	0,3258	0,8919	- (2)	- (2)	- (2)
Vorherige Nephrektomie	0,6840	0,7901	0,2286	0,4107	0,6496	0,9759
Vorherige Radiotherapie	**0,0054***	0,3235	0,3198	0,7765	0,9219	0,8925
Zeit seit Erstdiagnose	0,9902	0,1316	0,3763	**0,0227***	**0,0068***	0,2678
LDH-Wert	0,7025	0,0995	0,3520	0,9422	**0,0453***	0,2636
Hämoglobin-Wert	0,3889	0,2804	0,3672	0,3537	0,7412	0,2054
Korrigierter Serumkalzium-Wert	0,5036	0,1844	0,9574	0,0648	0,5463	0,8764
Alkalische Phosphatase	0,4039	0,6381	0,4023	0,4902	0,6448	0,9205
Baseline PD-L1-Status I	0,9678	0,1192	0,1774	0,9281	0,1005	**0,0206***
Baseline PD-L1-Status II	0,5462	0,0747	0,7680	0,9079	0,1187	0,0888
Baseline PD-L1-Status III	0,6824	0,0863	0,5521	0,7272	0,1084	0,1131

IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KPS = *Karnofsky Perfomance Status*; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

(2) Keine Analyse aufgrund zu geringer Patientenzahl in einer der Subgruppen (n < 10)

Für den Endpunkt „jegliche UE“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Auswertung neben patientenrelevanten auch nicht patientenrelevante Endpunkte einschließt und somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für den Endpunkt „UE Grad 3-4“ ergibt sich in der Studie CA209-214 ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal vorherige Radiotherapie für die Gesamtpopulation und Teilpopulation a. In Teilpopulation b zeigen sich hingegen Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter (Kategorisierung II und III) sowie Zeit seit Erstdiagnose. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-85 im Detail dargestellt.

Für den Endpunkt „SUE“ ergeben sich für die Gesamtpopulation und Teilpopulation a Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Alter (Alterskategorisierung I). Für die Gesamtpopulation zeigen sich zudem Belege für eine Interaktion bezüglich Baseline-PD-L1-Status (Kategorisierung I, II und III) und LDH-Wert. In Teilpopulation b zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Zeit seit Erstdiagnose und LDH-Wert. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-86 im Detail dargestellt.

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ ergeben sich in der Gesamtpopulation und Teilpopulation b Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Baseline-PD-L1-Status (Kategorisierung I). Für die Gesamtpopulation zeigt sich zudem ein Beleg für eine Interaktion bezüglich des Geschlechts. In der Teilpopulation a gibt es hingegen keine Belege für eine Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-87 im Detail dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE Grad 3-4“ aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab			**Sunitinib**			**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)								
alle Patienten	423	315 (74,5)	3,55 [2,99; 4,86]	416	336 (80,8)	2,10 [1,58; 2,33]	0,651 [0,557; 0,760] < 0,0001	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Vorherige Radiotherapie								0,0205
ja	52	46 (88,5)	2,73 [1,77; 4,50]	51	41 (80,4)	3,02 [1,28; 4,73]	1,030 [0,675; 1,572] 0,8837	
nein	371	269 (72,5)	3,94 [3,15; 5,16]	365	295 (80,8)	2,10 [1,51; 2,27]	0,614 [0,520; 0,726] < 0,0001	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)								
alle Patienten	333	244 (73,3)	4,21 [3,06; 5,32]	329	260 (79,0)	2,14 [1,91; 2,86]	0,665 [0,557; 0,793] < 0,0001	
Vorherige Radiotherapie								0,0054
ja	41	38 (92,7)	2,63 [1,77; 4,50]	38	30 (78,9)	3,38 [1,41; 5,85]	1,292 [0,798; 2,092] 0,2944	
nein	292	206 (70,5)	4,63 [3,25; 6,01]	291	230 (79,0)	2,10 [1,81; 2,79]	0,612 [0,506; 0,741] < 0,0001	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)								
alle Patienten	90	71 (78,9)	2,76 [1,58; 4,86]	87	76 (87,4)	1,35 [0,85; 2,10]	0,576 [0,412; 0,806] 0,0011	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alterskategorisierung II								0,0117
< 75 Jahre	82	65 [79,3)	2,76 [1,51; 4,86]	80	69 (86,3)	1,41 [1,05; 2,50]	0,609 [0,428; 0,866] 0,0052	
≥ 75 Jahre	8	6 (75,0)	2,71 [0,16; N.A.]	7	7 (100,0)	0,49 [0,13; 0,72]	0,062 [0,007; 0,537] 0,0017	
Alterskategorisierung III								0,0214
< 65 Jahre	58	48 (82,8)	2,33 [1,38; 3,88]	53	46 (86,8)	1,77 [1,18; 2,79]	0,701 [0,461; 1,065] 0,0938	
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	17 (70,8)	5,13 [0,82; 12,62]	27	23 (85,2)	0,99 [0,69; 3,81]	0,474 [0,244; 0,922] 0,0237	
≥ 75 Jahre	8	6 (75,0)	2,71 [0,16; N.A.]	7	7 (100,0)	0,49 [0,13; 0,72]	0,062 [0,007; 0,537] 0,0017	
Zeit seit Erstdiagnose								0,0227
< 1 Jahr	79	61 (77,2)	3,15 [1,64; 5,16]	75	68 (90,7)	1,28 [0,72; 1,61]	0,497 [0,347; 0,713] 0,0001	
≥ 1 Jahr	11	10 (90,9)	1,54 [0,03; 5,13]	12	8 (66,7)	2,79 [0,69; 10,64]	1,400 [0,538; 3,639] 0,4881	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1 (1) Mediane Zeit bis zum Ereignis nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards (3) Unstratifizierter Log-rank Test (4) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)								
alle Patienten	423	252 (59,6)	7,26 [5,13; 10,18]	416	202 (48,6)	16,82 [9,99; 20,83]	1,250 [1,038; 1,505] 0,0184	
Alterskategorisierung I								0,0451
< 65 Jahre	263	148 (56,3)	10,09 [5,49; 17,77]	255	125 (49,0)	13,67 [8,38; 23,62]	1,081 [0,851; 1,374] 0,5208	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
≥ 65 Jahre	160	104 (65,0)	5,13 [3,15; 7,92]	161	77 (47,8)	19,58 [9,20; 26,12]	1,582 [1,177; 2,125] 0,0021	
LDH-Wert								0,0035
≤ 1,5-fach ULN	393	231 (58,8)	8,08 [5,29; 11,56]	394	183 (46,4)	19,32 [11,76; 23,92]	1,302 [1,072; 1,582] 0,0076	
> 1,5-fach ULN	25	16 (64,0)	5,09 [2,63; 19,06]	20	17 (85,0)	1,61 [0,62; 3,09]	0,412 [0,200; 0,847] 0,0130	
Baseline PD-L1-Status I								0,0158
≥ 1 %	100	55 (55,0)	11,89 [3,81; N.A.]	113	63 (55,8)	8,08 [5,68; 9,99]	0,869 [0,601; 1,257] 0,4532	
< 1 %	284	172 (60,6)	7,06 [4,70; 10,18]	275	127 (46,2)	20,70 [12,45; 32,00]	1,426 [1,133; 1,794] 0,0023	
Baseline PD-L1-Status II								0,0132
≥ 5 %	63	34 (54,0)	11,89 [3,35; N.A.]	80	48 (60,0)	6,80 [3,94; 9,36]	0,752 [0,480; 1,181] 0,2147	
< 5 %	321	193 (60,1)	7,06 [4,70; 10,35]	308	142 (46,1)	19,68 [11,76; 31,01]	1,392 [1,120; 1,730] 0,0027	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Baseline PD-L1-Status III								0,0169
≥ 10 %	55	29 (52,7)	11,89 [3,35; N.A.]	70	42 (60,0)	6,80 [3,94; 9,99]	0,712 [0,438; 1,158] 0,1685	
< 10 %	329	198 (60,2)	7,03 [4,63; 10,18]	318	148 (46,5)	19,68 [11,27; 31,01]	1,373 [1,109; 1,699] 0,0035	
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)								
alle Patienten	333	192 (57,7)	9,13 [5,88; 12,29]	329	145 (44,1)	20,83 [14,95; 31,01]	1,379 [1,111; 1,712] 0,0034	
Alterskategorisierung I								0,0339
< 65 Jahre	205	108 (52,7)	11,93 [8,84; 30,55]	202	88 (43,6)	23,49 [12,45; 35,84]	1,150 [0,866; 1,526] 0,3340	
≥ 65 Jahre	128	84 (65,6)	5,09 [2,76; 8,54]	127	57 (44,9)	19,68 [11,27; N.A.]	1,839 [1,312; 2,577] 0,0003	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)								
alle Patienten	90	60 (66,7)	4,53 [2,92; 6,60]	87	57 (65,5)	4,24 [2,60; 6,28]	0,897 [0,622; 1,293] 0,5634	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Zeit seit Erstdiagnose								0,0068
< 1 Jahr	79	51 (64,6)	4,86 [2,99; 10,51]	75	53 (70,7)	4,01 [1,48; 5,68]	0,711 [0,480; 1,054] 0,0884	
≥ 1 Jahr	11	9 (81,8)	1,91 [0,82; 5,55]	12	4 (33,3)	N.A. [2,86; N.A.]	3,825 [1,165; 12,561] 0,0179	
LDH-Wert								0,0453
≤ 1,5-fach ULN	80	52 (65,0)	4,63 [2,99; 8,71]	75	46 (61,3)	5,52 [3,81; 10,15]	1,003 [0,672; 1,498] 0,9851	
> 1,5-fach ULN	9	7 (77,8)	4,53 [0,33; 15,97]	11	10 (90,9)	1,25 [0,36; 2,60]	0,266 [0,080; 0,876] 0,0206	

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1; ULN = *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs)

(1) Mediane Zeit bis zum Ereignis nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(3) Unstratifizierter Log-rank Test

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ aus CA209-214

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] [95 %-KI]**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)								
alle Patienten	423	118 (27,9)	N.A. [37,82; N.A.]	416	86 (20,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,267 [0,958; 1,675] 0,0964	
Geschlecht								0,0349
Männer	312	89 (28,5)	N.A. [37,82; N.A.]	296	53 (17,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,551 [1,102; 2,181] 0,0112	
Frauen	111	29 (26,1)	N.A. [35,84; N.A.]	120	33 (27,5)	N.A. [17,74; N.A.]	0,796 [0,481; 1,318] 0,3742	
Baseline PD-L1-Status I								0,0059
≥ 1 %	100	23 (23,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	113	30 (26,5)	23,46 [15,34; N.A.]	0,615 [0,349; 1,081] 0,0883	
< 1 %	284	85 (29,9)	N.A. [37,82; N.A.]	275	54 (19,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,557 [1,106; 2,191] 0,0106	
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)								
alle Patienten	90	23 (25,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	87	25 (28,7)	19,71 [15,21; N.A.]	0,738 [0,416; 1,309] 0,2973	

	Nivolumab+Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI] p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Baseline PD-L1-Status I								0,0206
≥ 1 %	24	3 (12,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	32	14 (43,8)	8,97 [3,75; N.A.]	0,218 [0,061; 0,778] 0,0107	
< 1 %	56	17 (30,4)	N.A. [10,51; N.A.]	48	11 (22,9)	N.A. [15,21; N.A.]	1,167 [0,544; 2,502] 0,6912	

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = *Programmed Death Ligand*-1

(1) Mediane Zeit bis zum Ereignis nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(3) Unstratifizierter Log-rank Test

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

Alter als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „SUE“ ergibt sich in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Alter (</≥ 65 Jahre). Für die Patienten ≥ 65 Jahre zeigen die Analysen jeweils einen statistisch signifikanten Nachteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Auftretens von SUE. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den jeweiligen Ergebnissen der Gesamtpopulation. Für die Patienten < 65 Jahre besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich SUE, die Effektrichtung ist jedoch dieselbe wie bei den Patienten ≥ 65 Jahre.

Bei Anwendung anderer Altersgrenzen (Alterskategorisierung II und III) zeigen sich bei der Auswertung der SUE in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation a keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für die Auswertungen zu UE vom

Grad 3-4 sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergeben sich in diesen beiden Populationen ebenfalls keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter.

In der Teilpopulation b ergeben sich hingegen Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Alterskategorisierung II und III) für den Endpunkt „UE Grad 3-4“. Dabei zeigt sich für alle Alterssubgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens der UE vom Grad 3-4, außer für die Patienten < 65 Jahre, bei denen der Gruppenunterschied keine statistische Signifikanz erreicht. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in der Teilpopulation b sind diese Auswertungen jedoch von geringer Aussagekraft.

Vorherige Radiotherapie als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „UE Grad 3-4“ ergibt sich in der Gesamtpopulation sowie in Teilpopulation a ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Radiotherapie. Bei den Patienten ohne vorherige Radiotherapie zeigt sich in diesen beiden Populationen ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens von UE vom Grad 3-4. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den jeweiligen Ergebnissen der Hauptanalyse. Bei den Patienten mit vorheriger Radiotherapie zeigt sich hingegen ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Nachteil zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab, der durch eine relative Zunahme der UE vom Grad 3-4 unter Nivolumab+Ipilimumab begründet ist. Da die Patientenzahl in der Subgruppe mit vorheriger Radiotherapie jedoch deutlich geringer als in der Subgruppe ohne vorherige Radiotherapie ist, sind diese Ergebnisse zudem als weniger aussagekräftig anzusehen.

Für die Auswertungen zu SUE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergeben sich keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Radiotherapie.

LDH-Wert als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „SUE“ ergibt sich in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation b ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal LDH-Wert. Für die Patienten mit einem normalen oder leicht erhöhten LDH-Wert (≤ 1,5-fach ULN) ist das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Hauptanalyse, d. h. es besteht ein statistisch signifikanter Nachteil zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab in der Gesamtpopulation bzw. kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in Teilpopulation b. Für die Patienten mit einem deutlich erhöhten LDH-Wert (> 1,5-fach ULN) zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens von SUE. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe ist das Ergebnis jedoch als wenig aussagekräftig anzusehen.

Für die Auswertungen zu UE vom Grad 3-4 sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergeben sich keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal LDH-Wert.

PD-L1-Status als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „SUE“ ergeben sich in der Gesamtpopulation Belege für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PD-L1-Status für alle drei Trennkriterien (</≥ 1 %, </≥ 5 %, </≥ 10 %). Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation b ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PD-L1-Status (1 % als Trennkriterium).

In der Gesamtpopulation zeigt sich in allen Fällen ein vergleichbares Bild: für die PD-L1-negativen Patienten besteht jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens von SUE bzw. Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei den PD-L1-positiven Patienten zeigt sich hingegen jeweils ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab bezüglich SUE bzw. Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei Betrachtung der Ereignisraten in den Subgruppen fällt eine deutliche Zunahme der SUE bzw. Therapieabbrüche unter Sunitinib bei PD-L1-positiven im Vergleich zu -negativen Patienten auf; bei den Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab ist dies genau umgekehrt.

In der Teilpopulation b zeigt sich bei PD-L1-positiven Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich Therapieabbrüchen wegen UE, wohingegen bei PD-L1-negativen Patienten kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied besteht. Die Ergebnisse sind aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Subgruppen dieser Teilpopulation jedoch von geringer Aussagekraft.

In der Teilpopulation a ergeben sich für keinen der Verträglichkeitsendpunkte Belege für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PD-L1-Status.

Geschlecht als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ ergibt sich in der Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht. Für Männer zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten Nachteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Auftretens von Therapieabbrüchen. Bei Frauen besteht demgegenüber ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach Geschlecht zeigt in den beiden Teilpopulationen keine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Geschlecht der Patienten. Für die Auswertungen zu UE vom Grad 3-4 sowie SUE ergeben sich ebenfalls keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht.

Zeit seit Erstdiagnose als potentieller Effektmodifikator für Endpunkte zur Verträglichkeit

Für die Endpunkte „UE Grad 3-4“ und „SUE“ ergeben sich in der Teilpopulation b Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Zeit seit Erstdiagnose. Die Auswertungen für Patienten mit < 1 Jahr seit Erstdiagnose sind dabei jeweils konsistent zum Ergebnis der Hauptauswertung für diese Teilpopulation. Die Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 Jahr seit Erstdiagnose sind aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe nicht aussagekräftig.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im vorliegenden Modul wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab+Ipilimumab bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil dargestellt. Für diese Fragestellung wird die Studie CA209-214 herangezogen, in welcher Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib untersucht wurde. Bei der Studie CA209-214 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Laut G-BA ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete; dabei sind die Patienten für die Nutzenbewertung anhand ihrer Prognose zu unterscheiden. Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil (siehe Abschnitt 4.2.1). Zum einen ist der Studienkomparator Sunitinib in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 für beide Teilindikationen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Zum anderen treten in der Studie C209-214 hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf und die Risikogruppe gemäß IMDC-Score wurde nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert. Die getrennte Darstellung nach Risikogruppen bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Zusammenfassend erachtet BMS daher die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

Somit werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie CA209-214 primär für die Gesamtpopulation (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil) zusammengefasst.

Im Abschnitt 4.3.1.3.1 wurden zusätzlich alle Auswertungen für die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) sowie die Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) jeweils im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib dargestellt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen sind in der Regel konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CA209-214 zeigt sich bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], p < 0,0001) (siehe Tabelle 4-20). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab+Ipilimumab um 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit wurde in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht; die untere Grenze des 95 %-KI wurde mit 35,55 Monaten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 26,64 Monate [95 %-KI: 22,08; 33,38]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib um mindestens neun Monate.

Auch bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib; die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-21). In der Gesamtpopulation liegt die 30-Monats-Überlebensrate bei 59,7 % vs. 47,4 % zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,697 [95 %-KI: 0,551; 0,882], p = 0,0025; Teilpopulation b: HR = 0,582 [95 %-KI: 0,407; 0,833], p = 0,0028) (siehe Tabelle 4-20).

In Teilpopulation a wurde die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit dem Datenschnitt noch nicht erreicht, die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 34,83 Monate [95 %-KI: 28,62; N.A.] (siehe Tabelle 4-20). In Teilpopulation b beträgt die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab+Ipilimumab 21,45 Monate [95 %-KI: 15,08; 27,33] gegenüber 9,72 Monaten [95 %-KI: 6,24; 14,32] unter Sunitinib (siehe Tabelle 4-20); das mediane Überleben verlängert sich somit durch Nivolumab+Ipilimumab mit 11,7 Monaten um etwa ein Jahr.

Die 30-Monats-Überlebensrate liegt bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil bei 65,7 % vs. 54,2 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei 37,6 % vs. 21,9 %, jeweils zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-21).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-22).

Die durchgeführten Zusatzanalysen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Therapieansprechens bestätigen ebenfalls die Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Für das PFS zeigt sich in CA209-214 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation der Patienten (HR = 0,784 [95 %-KI: 0,663; 0,928], p = 0,0045) (siehe Tabelle 4-23). Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab um 22 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 11,2 Monate unter Nivolumab+Ipilimumab [95 %-KI: 8,38; 15,44] und 8,51 Monate unter Sunitinib [95 %-KI: 7,06; 10,15].

Auch die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern die positiven Ergebnisse beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26). Während 41,6 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab ein Ansprechen zeigen, ist dies nur bei 26,5 % der Patienten unter Sunitinib der Fall. Für alle betrachteten Effektmaße ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (RR = 1,57 [95 %-KI: 1,29; 1,91]; OR = 1,98 [95 %-KI: 1,48; 2,64], p < 0,0001; ARR = 0,15 [95 %-KI: 0,09; 0,21]) (siehe Tabelle 4-24). Ein komplettes Ansprechen zeigen 9,4 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber 1,2 % der Patienten in der Sunitinib-Gruppe (siehe Tabelle 4-25).

Insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild über alle durchgeführten Auswertungen hinweg: Nivolumab+Ipilimumab führt im Vergleich zu Sunitinib zu einem signifikant und klinisch relevant verlängerten Überleben der Patienten, verbunden mit einem längeren progressionsfreien Überleben und einem besseren Ansprechen auf die Therapie.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Bei der Auswertung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der mittleren Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt (siehe Tabelle 4-29). Das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch knapp den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,330 [95 %-KI: 0,188; 0,472]). Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-DRS um 2 bzw. 3 Punkte zeigt im Gegensatz zur Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome ist unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib deutlich verlängert (MID 2: HR = 0,69 [95 %-KI: 0,557; 0,848], p < 0,001; MID 3: HR = 0,72 [95 %-KI: 0,569; 0,906], p = 0,005) (siehe Tabelle 4-30).

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Auswertung zur mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für

Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-36). Das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,233 [95 %-KI: 0,090; 0,376]). Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 7 bzw. um 10 Punkte ergibt im Gegensatz zur Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS ist unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib deutlich verlängert (MID 7: HR = 0,75 [95 %-KI: 0,599; 0,947], p = 0,015; MID10: HR = 0,77 [95 %-KI: 0,612; 0,975], p = 0,030) (siehe Tabelle 4-37).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der mittleren Änderung sowohl des FACT-G-Gesamtscores als auch der Subskalen PWB und FWB (siehe Tabelle 4-43). Bei Betrachtung des Hedges' g kann allerdings nur für den PWB von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (SMD = 0,613 [95 %-KI: 0,469; 0,757]). Für den Gesamtscore und den FWB schließt das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g jeweils den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Gesamtscore: SMD = 0,314 [95 %-KI: 0,172; 0,457]; FWB: SMD = 0,222 [95 %-KI: 0,081; 0,363]). Für die Subskalen EWB und SWB ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G-Gesamtscore bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-44). Die Auswertung der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesamtscores um 5 bzw. 8 Punkte ergibt jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab (MID 5: HR = 0,79 [95 %-KI: 0,634; 0,975], p = 0,028; MID 8: HR = 0,79 [95 %-KI: 0,619; 0,998], p = 0,049).

Bezüglich der Subskala PWB bestätigt die Sensitivitätsanalyse ebenfalls das Ergebnis der Hauptanalyse, da sich für beide MID (2 bzw. 3 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib ergibt (MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818], p < 0,001; MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772], p < 0,001) (siehe Tabelle 4-45).

Bezüglich der weiteren Subskalen EWB, FWB und SWB zeigen sich in der Sensitivitätsanalyse keine konsistenten statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle

4-45). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Hauptanalyse für diese Skalen.

In der Gesamtschau kann für die Änderung des körperlichen Wohlbefindens gemäß FACT-PWB von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden. Hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt (FACT-G-Gesamtscore) und des funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens liegen keine klinisch relevanten Effekte zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI

Die Auswertung zur mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-15 über den Beobachtungszeitraum insgesamt ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-51). Basierend auf Hedges' g kann von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (SMD = 0,460 [95 %-KI: 0,316; 0,603]).

In der Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-15 um 3 bzw. 5 Punkte zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 3: HR = 0,58 [95 %-KI: 0,472; 0,724], $p < 0,001$; MID 5: HR = 0,65 [95 %-KI: 0,512; 0,831], $p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-52).

Die Sensitivitätsanalyse zur mittleren Änderung des FKSI-19 über den Beobachtungszeitraum insgesamt bestätigt ebenfalls die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Basierend auf Hedges' g kann von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,539 [95 %-KI: 0,395; 0,683]) (siehe Tabelle 4-53).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Ergebnisse der Hauptanalyse, so dass für die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Die Auswertung der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert über den Beobachtungszeitraum insgesamt ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-56). Basierend auf Hedges' g kann von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (SMD = 0,372 [95 %-KI: 0,230; 0,515]).

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts um 0,08 Punkte ergibt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für

Nivolumab+Ipilimumab (HR = 0,77 [95 %-KI: 0,611; 0,959], p = 0,020) und bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-57).

Verträglichkeit

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile für Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-60):

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad 3-4) treten unter Nivolumab+Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,639 [95 %-KI: 0,546; 0,747], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab+Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um 36 % reduziert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) treten hingegen unter Nivolumab+Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,233 [95 %-KI: 1,023; 1,486], p = 0,0273). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Sunitinib erhöht.

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,273 [95 %-KI: 0,962; 1,684], p = 0,0910). Bei den Therapieabbrüchen ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass laut Studienprotokoll zwischen den Behandlungsarmen verschiedene Vorgehensweisen zum Umgang mit UE festgelegt waren. In der Sunitinib-Gruppe bestand bei Auftreten von UE die Möglichkeit, die Dosis in bis zu zwei Stufen zu verringern, um dosisbedingte Toxizitäten zu reduzieren. Hierbei handelt es sich um eine auch in der Fachinformation von Sunitinib beschriebene Vorgehensweise. Diese Möglichkeit einer Dosisreduktion besteht bei der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab nicht; im Falle von UE wird die Behandlung pausiert oder abgebrochen.

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung bestätigt im Wesentlichen die Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-61). So zeigt sich für die Gesamtpopulation bezüglich des Auftretens von UE Grad 3-4 ein signifikanter Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (HR = 0,605 [95 %-KI: 0,516; 0,710], p < 0,0001), während das Risiko für das Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab numerisch, aber nicht statistisch signifikant erhöht ist (HR = 1,202 [95 %-KI: 0,993; 1,456], p = 0,0584). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Therapieabbruchs wegen UE ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR = 1,204 [95 %-KI: 0,925; 1,568], p = 0,1683).

Die Zusatzanalyse 1 zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit SUE zeigt, dass das häufigere Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab nicht zu einer stärkeren Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führt (siehe Tabelle 4-62). Im Gegenteil bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch bei Patienten mit SUE. Die Auswertungen zum FACT-G bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse in der Gesamtpopulation der Patienten.

Für die mittlere Änderung des Gesamtscores sowie die Subskalen PWB und FWB zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Bei Betrachtung des Hedges' g kann für den PWB von einem sicher klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (SMD = 0,526 [95 %-KI: 0,322; 0,730]) (siehe Tabelle 4-62). Auch für die mittlere Änderung des FKSI-15 zeigt sich für die Patienten mit SUE in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil, auch wenn auf Basis des Hedges' g nicht von einem sicher klinisch relevanten Ergebnis ausgegangen werden kann (siehe Tabelle 4-62).

Die Zusatzanalyse 2 untersucht das Therapieansprechen bei Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abgebrochen haben. In der Gesamtpopulation erreichen 34,6 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab und 34,3 % der Patienten unter Sunitinib ein Ansprechen trotz eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (siehe Tabelle 4-63). Der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen erreichen, beträgt unter Nivolumab+Ipilimumab 10,0 % gegenüber 3,0 % der Patienten unter Sunitinib. Die Zusatzanalyse verdeutlicht, dass die Patienten in beiden Behandlungsarmen über einen Therapieabbruch hinaus von der Behandlung profitieren. Insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab, die ein komplettes Ansprechen erreichen, spiegeln die Ergebnisse der Zusatzanalyse die Ergebnisse für die Gesamtheit der Patienten unabhängig von der Fortführung der Therapie wider.

Die Zusatzanalyse 3 zur Zeit bis zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen, also der unerwünschten Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE (siehe Tabelle 4-65).

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist problematisch, aus Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung abzuleiten. Zum einen sinkt durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests. Zum anderen kann durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist.

Ein weiteres Problem ist, dass bei Subgruppenanalysen prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird. Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind, d. h. die Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt. Somit sind allein aufgrund der Vielzahl an Analysen, die für das vorliegende Dossier durchgeführt wurden, eine Reihe von positiven Interaktionstests vermutlich als Zufallsergebnisse zu interpretieren.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale. Die meisten Ergebnisse betreffen vereinzelte positive Interaktionstest, welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind. Gehäuft treten jedoch Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale LDH-Wert und Alter auf.

Die Subgruppenanalysen bezüglich einer Effektmodifikation durch den LDH-Wert sind jedoch aufgrund der sehr geringen Größe der Subgruppe „LDH ≥ 1,5-fach ULN“ als wenig aussagekräftig anzusehen. Die Ergebnisse dieser Analysen werden deshalb in der Gesamtbetrachtung nicht berücksichtigt.

Die Subgruppenanalysen bezüglich des Alters ergeben grundsätzlich einen deutlicheren Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G bei jüngeren Patienten und einen deutlicheren Nachteil hinsichtlich des Auftretens von SUE bei älteren Patienten. Jedoch zeigen sich für die verschiedenen Altersgruppen konsistent gleichgerichtete Effekte. Zudem ergeben sich nicht über alle Alterskategorisierungen hinweg und nicht für alle Endpunkte Belege für eine Interaktion.

Dem Subgruppenmerkmal PD-L1-Status kommt eine besondere Bedeutung zu, da PD-L1 als prognostischer Faktor im Nierenzellkarzinom gilt [44, 45] und eventuelle Subgruppenunterschiede aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab medizinisch erklärbar sein könnten. In den Subgruppenanalysen zeigt sich für den Endpunkt Mortalität in der Gesamtpopulation kein Beleg für eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Status: sowohl bei PD-L1-positiven als auch PD-L1-negativen Patienten zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit ergeben sich in der Gesamtpopulation Belege für eine Effektmodifikation durch PD-L1 hinsichtlich des Auftretens von SUE oder Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Dabei zeigt sich grundsätzlich bei PD-L1-positiven Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab ein besseres Ergebnis hinsichtlich des Auftretens von SUE oder Therapieabbrüchen aufgrund von UE als bei den PD-L1-negativen; im Sunitinib-Arm ist dies genau umgekehrt. Für einen solchen Zusammenhang ist bislang keine biologische Rationale bekannt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bezüglich der PD-L1-Expression sind mit Unsicherheit behaftet, unter anderem da das PD-L1-Expressionsniveau in der Studie CA209-214 kein Stratifizierungsmerkmal war. In Bezug auf PD-L1 ist zudem zu berücksichtigen, dass es sich um einen dynamischen und induzierbaren Immunbiomarker handelt, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als Grundlage für eine Therapieentscheidung abgeleitet werden. Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens basierend auf dem PD-L1-Expressionsniveau erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen wurden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab+Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die Studie CA209-214 zur Verfügung. Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Zulassungsstudie. Die Studie CA209-214 entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die interne Validität der Studie war gewährleistet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach IMDC-Prognosescore und Region, sodass von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Dies zeigt sich auch bei Auswertung der Patientencharakteristika zu Beginn der Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Studienarmen ist für alle Endpunkte von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen; einzig für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist das Verzerrungspotential niedrig, da die fehlende Verblindung für die Erfassung dieses objektiven Endpunkts irrelevant ist.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Für alle übrigen Endpunkte ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials als mäßig einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des

zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab+Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, wird die Phase-III-Zulassungsstudie CA209-214 herangezogen. BMS leitet den Zusatznutzen im Folgenden basierend auf der Gesamtpopulation der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib ab.

Abweichend von der Auffassung des G-BA erachtet BMS die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht. Zum einen ist der Studienkomparator Sunitinib in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 für beide Teilindikationen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Zum anderen treten in der Studie C209-214 hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf und die Risikogruppe gemäß IMDC-Score wurde nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert. Die getrennte Darstellung nach Risikogruppen bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit anhand der Konfidenzintervalle der Hazard Ratios aus Ereigniszeitanalysen bestimmt. Dabei werden die vom IQWiG definierten Schwellenwerte für die Ausmaßkategorien des Zusatznutzens angewendet [8]. Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden für die Bestimmung des Zusatznutzens zunächst die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g herangezogen. Bei Vorliegen von klinisch relevanten Effekten wird das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils anhand der Konfidenzintervalle der Hazard Ratios aus den Sensitivitätsanalysen bestimmt.

Für das Gesamtüberleben ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Für die Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ist aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene von einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass grundsätzlich zunächst Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Bei Vorliegen von Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann [8].

Die folgende Tabelle 4-97 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie die jeweils zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie CA209-214 für die Gesamtpopulation und die beiden Teilpopulationen zusammen.

Tabelle 4-97: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** **Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	**Gesamtpopulation:** HR = 0,660 [0,542; 0,804] p < 0,0001 mediane Überlebenszeit (Monate): N.A. vs. 26,64 30-Monats-Überlebensrate: 59,7 [54,8; 64,2] vs. 47,4 [42,5; 52,2] ***Teilpopulation a:*** *HR = 0,697 [0,551; 0,882] p = 0,0025* *mediane Überlebenszeit (Monate):* *N.A. vs. 34,83* *30-Monats-Überlebensrate:* *65,7 [60,2; 70,6] vs. 54,2 [48,6; 59,6]* ***Teilpopulation b:*** *HR = 0,582 [0,407; 0,833] p = 0,0028* *mediane Überlebenszeit (Monate):* *21,45 vs. 9,72*	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	30-Monats-Überlebensrate: *37,6 [27,6; 47,6] vs. 21,9 [13,8; 31,2]*	
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS		
FKSI-DRS	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 1,03 [0,58; 1,47] p < 0,001* *Hedges' g = 0,363 [0,203; 0,522]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,73 [0,587; 0,920] p = 0,008* *MID 3: HR = 0,77 [0,595; 1,006] p = 0,055* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G		
FACT-G-Gesamtscore	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 3,64 [2,05; 5,24] p < 0,001* *Hedges' g = 0,361 [0,201; 0,521]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 5: HR = 0,87 [0,652; 1,103] p = 0,244* *MID 8: HR = 0,85 [0,650; 1,110] p = 0,232*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** **Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
	Teilpopulation b: *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	
FACT-PWB	**Gesamtpopulation:** Mittlere Differenz = 2,07 [1,59; 2,54] p < 0,001 Hedges' g = 0,613 [0,469; 0,757] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818] p < 0,001 MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772] p < 0,001 ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 2,03 [1,53; 2,54] p < 0,001* *Hedges' g = 0,632 [0,471; 0,794]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,73 [0,581; 0,909] p = 0,005* *MID 3: HR = 0,68 [0,529; 0,870] p = 0,002* ***Teilpopulation b:*** *Mittlere Differenz = 2,24 [0,99; 3,49] p < 0,001* *Hedges' g = 0,558 [0,239; 0,877]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 2: HR = 0,48 [0,300; 0,755] p = 0,002* *MID 3: HR = 0,44 [0,270; 0,716] p < 0,001*	Zusatznutzen: **Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FACT-EWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
FACT-FWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

Endpunkt RCT	**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
FACT-SWB	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI		
FKSI-15	**Gesamtpopulation:** Mittlere Differenz = 2,48 [1,72; 3,25] p < 0,001 Hedges' g = 0,460 [0,316; 0,603] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 3: HR = 0,58 [0,472; 0,724] p < 0,001 MID 5: HR = 0,65 [0,512; 0,831] p < 0,001 ***Teilpopulation a:*** *Mittlere Differenz = 2,60 [1,76; 3,43] p < 0,001* *Hedges' g = 0,492 [0,332; 0,653]* *Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung):* *MID 3: HR = 0,66 [0,520; 0,838] p < 0,001* *MID 5: HR = 0,72 [0,552; 0,951] p = 0,020* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
UE Grad 3-4	**Gesamtpopulation:** HR = 0,639 [0,546; 0,747] p < 0,0001 ***Teilpopulation a:*** *HR = 0,658 [0,551; 0,785] p < 0,0001* ***Teilpopulation b:*** *HR = 0,573 [0,407; 0,806] p = 0,0013*	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	**Gesamtpopulation:** HR = 1,233 [1,023; 1,486] p = 0,0273 ***Teilpopulation a:*** *HR = 1,375 [1,108; 1,707] p = 0,0038*	geringerer Nutzen: **Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Teilpopulation b: *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	
Therapieabbruch wegen UE	**Gesamtpopulation:** kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab ***Teilpopulation a:*** *HR = 1,511 [1,094; 2,087] p = 0,0117* ***Teilpopulation b:*** *kein klinisch relevantes Ergebnis* *zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab*	Zusatznutzen: **nicht belegt**

EQ-5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; EWB = *Emotional Well-Being*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; FWB = *Functional Well-Being*; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = *Minimal Important Difference*; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PWB = *Physical Well-Being*; SUE = schwerwiegende UE; SWB = *Social Well-Being*; UE =unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab führt in der Studie CA209-214 im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], p < 0,0001) (siehe Tabelle 4-20). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab+Ipilimumab um 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit ist in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht; die untere Grenze des 95 %-KI wurde mit 35,55 Monaten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 26,64 Monate [95 %-KI: 22,08; 34,83]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib um mindestens neun Monate.

Auch bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib; die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (siehe Tabelle 4-21). In der Gesamtpopulation liegt die 30-Monats-Überlebensrate bei 59,7 % vs. 47,4 % zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,697 [95 %-KI: 0,551; 0,882], p = 0,0025; Teilpopulation b: HR = 0,582 [95 %-KI: 0,407; 0,833], p = 0,0028) (siehe Tabelle 4-20).

In Teilpopulation a wurde die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit dem Datenschnitt noch nicht erreicht, die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 34,83 Monate [95 %-KI: 28,62; N.A.] (siehe Tabelle 4-20). In Teilpopulation b beträgt die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab+Ipilimumab 21,45 Monate [95 %-KI: 15,08; 27,33] gegenüber 9,72 Monaten [95 %-KI: 6,24; 14,32] unter Sunitinib (siehe Tabelle 4-20); das mediane Überleben verlängert sich somit durch Nivolumab+Ipilimumab mit 11,7 Monaten um etwa ein Jahr.

Insbesondere die Verlängerung des medianen Überlebens bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib dar. Dies verdeutlicht die Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten aus Studien, die die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Therapien bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil untersuchen (siehe Modul 3 J, Abschnitt 3.2.2). Unter keinem der Therapieregime konnte ein medianes Überleben von mehr als 10,9 Monaten erreicht werden, wohingegen die Behandlung von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit Nivolumab+Ipilimumab in der Studie CA209-214 zu einem medianen Überleben von 21,45 Monaten führte.

Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des Effekts. Die Zusatzanalysen zum progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrate ergeben ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer in der Größenordnung eines Jahres stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie CA209-214 wurde mittels des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS sowie über die VAS des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben.

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-29). Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt

(SMD = 0,330 [95 %-KI: 0,188; 0,472]). Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Bei der Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-36). Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,233 [95 %-KI: 0,090; 0,376]). Somit liegt hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist für die Endpunkte zur Morbidität ein Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil **nicht belegt**, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Morbidität der Patienten zeigen.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-214 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen FACT-G und FKSI-19 sowie des generischen Instruments EQ-5D untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der mittleren Änderung sowohl des FACT-G-Gesamtscores als auch der Subskalen zum körperlichen (PWB) und funktionalen (FWB) Wohlbefinden (siehe Tabelle 4-43). Bei Betrachtung des Hedges' g kann allerdings nur für den PWB von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,613 [95 %-KI: 0,469; 0,757]). Für den Gesamtscore und den FWB kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Gesamtscore: SMD = 0,314 [95 %-KI: 0,172; 0,457]; FWB: SMD = 0,222 [95 %-KI: 0,081; 0,363]). Für die Subskalen EWB und SWB ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

Die Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45). Bezüglich der Subskala PWB ergibt sich für beide MID (2 bzw. 3 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818], $p < 0,001$; MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772], $p < 0,001$).

In der Gesamtschau kann für die Änderung des körperlichen Wohlbefindens gemäß FACT-PWB von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden. Hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt (FACT-G-Gesamtscore) und des

funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens liegen keine klinisch relevanten Effekte zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Die Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-15 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-53). Basierend auf Hedges' g kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,460 [95 %-KI: 0,316; 0,603]).

Die Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI bestätigt dieses Ergebnis: für beide MID (3 bzw. 5 Punkte) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (MID 3: HR = 0,58 [95 %-KI: 0,472; 0,724], p < 0,001; MID 5: HR = 0,65 [95 %-KI: 0,512; 0,831], p < 0,001) (siehe Tabelle 4-52).

Zusammenfassend kann für die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden.

Die ergänzend dargestellte Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert bestätigt die Ergebnisse zur Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI, indem sie ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab zeigt.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-PWB und gemäß FKSI jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Der Behandlungsunterschied im Hinblick auf die Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Verträglichkeit

In der Studie CA209-214 zeigen sich bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad 3-4) treten unter Nivolumab+Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,639 [95 %-KI: 0,546; 0,747], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab+Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um 36 % reduziert (siehe Tabelle 4-60). Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) treten hingegen unter Nivolumab+Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,233 [95 %-KI: 1,023; 1,486], p = 0,0273). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Sunitinib erhöht (siehe Tabelle 4-60). Daraus ergibt sich für

Nivolumab+Ipilimumab ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß gering)** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib.

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-60). Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Auswertung aller Ereignisse inklusive des Progresses der Grunderkrankung) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Aufgrund des Wirkmechanismus sind unter einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab immunvermittelte Nebenwirkungen zu erwarten. Das Management dieser UEs erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische oder diagnostische Maßnahmen, die möglichweise die höhere Rate an SUEs aufgrund einer Hospitalisierung gegenüber den gemäß CTCAE-Schweregrad objektiv definierten UEs vom Grad-3-4 erklären, welche gegenüber der zVT deutlich seltener auftreten.

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen sind, sofern frühzeitig erkannt und adäquat behandelt, reversibel [42]. Im Zusammenhang mit der verbesserten Verträglichkeit von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, basierend auf den Ergebnissen der UE Grad 3-4 (siehe Tabelle 4-60) und zur Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5 sowie Tabelle 4-62), deutet die höhere Häufigkeit von SUE im Nivolumab+Ipilimumab-Arm in der Studie CA209-214 nicht auf ein schlechteres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Sunitinib hin.

Die Stärke der Effekte im Hinblick auf UE Grad 3-4 (Zusatznutzen, Ausmaß erheblich) und SUE (geringerer Nutzen, Ausmaß gering) weist in der Gesamtbetrachtung auf einen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hin. Eine Saldierung der positiven und negativen Effekte im Bereich der Endpunktkategorie Verträglichkeit führt zu einem Vorteil zu Gunsten einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Die Auswirkungen der nicht gleichgerichteten Effekte bei UE vom Grad 3-4 und SUE können durch Betrachtung der Ergebnisse zur Lebensqualität eingeordnet werden. Bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil unter Nivolumab+Ipilimumab zeigt sich eine klinisch relevante Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber der Behandlung mit Sunitinib. Zudem ergibt die Zusatzanalyse zur Lebensqualität der Patienten mit SUE, dass das Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib nicht mit einer schlechteren Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten verbunden ist (siehe Tabelle 4-62). Es bestehen im Gegenteil auch in der Subpopulation der Patienten mit SUE hinsichtlich einzelner Aspekte der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab. Im Falle des FACT-PWB handelt

es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt, wie die Betrachtung des Hedges' g zeigt (SMD = 0,526 [95 %-KI: 0,322; 0,730]) (siehe Tabelle 4-62).

Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass der vorliegende Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab im Hinblick auf das Auftreten von SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten kompensiert.

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch unter Nivolumab+Ipilimumab ist in der Studie CA209-214 noch nicht erreicht. Dies verdeutlicht, dass ein Großteil der Patienten über eine lange Zeit mit Nivolumab+Ipilimumab behandelt werden konnte. Zudem profitieren die Patienten auch nach einem Therapieabbruch noch von der Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab, wie die Zusatzanalyse zum Ansprechen bei Patienten mit Therapieabbruch zeigt (siehe Tabelle 4-63). Bei den Therapieabbrüchen ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass laut Studienprotokoll zwischen den Behandlungsarmen verschiedene Vorgehensweisen zum Umgang mit UE festgelegt waren. So bestand in der Sunitinib-Gruppe bei Auftreten von UE die Möglichkeit, die Dosis gemäß Fachinformation zu verringern, wohingegen bei der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab eine solche Dosisreduktion nicht vorgesehen war.

Des Weiteren ist das Nebenwirkungsprofil der als Monosubstanzen zugelassenen Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab bereits über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 2, 46]. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Immunonkologika in Kombination wurde in klinischen Studien umfangreich erfasst und analysiert [1, 2, 39, 47, 48]. Aus diesen Untersuchungen und den daraus gewonnenen Erfahrungen im Umgang mit UE konnten wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden. Diese haben sich in der klinischen Routine, v.a. beim Einsatz der Einzelsubstanzen, über eine lange Zeit bewährt und stellen eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab dar. Die Untersuchung der Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und Ipilimumab und deren Kombination ist auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von BMS. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter Nivolumab+Ipilimumab sind in den Fachinformationen sowie in den gemäß *Risk Management Plan* erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüren und Patientenkarten zu finden. Diese Informationen sind in Abschnitt 3.4 in Modul 3 J umfangreich dargestellt. Auch die in der Studie CA209-214 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen, sodass auch diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut handhabbar sind.

Der Umgang mit UE im Rahmen der Therapie mit Immunonkologika, wie dem PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab, steht insgesamt im Fokus der aktuellen Forschung, um einen möglichst großen Therapieerfolg mit diesen vor allem bezüglich des Gesamtüberlebens sehr effektiven Wirkstoffklassen erzielen zu können. Eine frühzeitige Diagnose der UE und deren frühzeitige Behandlung ist dabei in der klinischen Praxis für den Therapieerfolg mit Immunonkologika essentiell [46]. Dieses geeignete Management im Umgang mit UE (d. h. intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose und frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann

unter Umständen einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, in der Regel mit Glucocorticoiden bei imUE, die Option, die Therapie fortzuführen [46]. Dies muss allerdings im Einzelfall in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1, 2]. Mit Ausnahme der endokrinen imUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 2, 46]. Somit bedürfen die UE, die unter der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab auftreten, einer besonderen Beachtung und einer intensiven Betreuung und Beobachtung der Patienten. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE dann aber im Allgemeinen nicht zwangsweise therapielimitierend.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse sind eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen. Zum einen sinkt durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests, insbesondere bei Betrachtung von Subgruppen von Teilpopulationen. Zum anderen kann durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht mehr sichergestellt ist. Ein weiteres Problem ist, dass bei Subgruppenanalysen prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale. Die meisten Ergebnisse betreffen vereinzelte positive Interaktionstest, welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind. Gehäuft treten Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale LDH-Wert und Alter auf.

Die Subgruppenanalysen bezüglich einer Effektmodifikation durch den LDH-Wert sind jedoch aufgrund der sehr geringen Größe der Subgruppe „LDH ≥ 1,5-fach ULN“ als wenig aussagekräftig anzusehen.

In den Subgruppenanalysen bezüglich des Alters zeigen sich für die verschiedenen Altersgruppen konsistent gleichgerichtete Effekte. Zudem ergeben sich nicht über alle Alterskategorisierungen hinweg und nicht für alle Endpunkte Belege für eine Interaktion.

Dem Subgruppenmerkmal PD-L1-Status kommt eine besondere Bedeutung zu, da PD-L1 als prognostischer Faktor im Nierenzellkarzinom gilt und eventuelle Subgruppenunterschiede aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab medizinisch erklärbar sein könnten. In den Subgruppenanalysen zeigt sich für den Endpunkt Mortalität in der Gesamtpopulation kein Beleg für eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Status: sowohl bei PD-L1-positiven als auch PD-L1-negativen Patienten zeigt sich ein signifikanter Vorteil von

Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Im Hinblick auf die Verträglichkeit ergeben sich in der Gesamtpopulation Belege für eine Effektmodifikation durch PD-L1 hinsichtlich des Auftretens von SUE oder Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bezüglich der PD-L1-Expression sind mit Unsicherheit behaftet, unter anderem da das PD-L1-Expressionsniveau in der Studie CA209-214 kein Stratifizierungsmerkmal war. In Bezug auf PD-L1 ist zudem zu berücksichtigen, dass es sich um einen dynamischen und induzierbaren Immunbiomarker handelt, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als Grundlage für eine Therapieentscheidung abgeleitet werden. Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens basierend auf dem PD-L1-Expressionsniveau erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation abgeleitet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-97):

- **Mortalität:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Zusatznutzen nicht belegt
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des FACT-PWB und des FKSI
- **Verträglichkeit:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich UE Grad 3-4 sowie Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von geringem Ausmaß von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich SUE

Die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab stellt aufgrund der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten

Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV dar. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gestützt.

Für die Einordnung des häufigeren Auftretens von SUE in das Gesamtbild sind folgende Aspekte relevant:

- Es gibt keine Hinweise darauf, dass der beobachtete Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab bei den SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten kompensiert.

- Bei der Betrachtung der UE Grad 3-4 besteht ein erheblicher Vorteil zu Gunsten der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Aus den genannten Gründen besteht bei Gesamtbetrachtung der Kategorie Verträglichkeit kein nachteiliger Effekt zu Ungunsten der Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit bei erwachsenen Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib**, da eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt wird.

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

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

Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

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

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

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

Entfällt, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16], Molenberghs 2010[17]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

[16] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[17] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[18]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[19]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Entfällt, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

[18] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[19] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Studie CA209-214

- Studienberichte [33, 38]
- Studienregistereinträge [34-37]
- Publikation [39]
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.1.2
    - Abschnitt 4.3.1.3
    - Anhang 4-G

4.7 Referenzliste

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

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie). [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3598/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Schreiben an BMS vom 11.12.2018: Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-294.
5. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2018): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. In: European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
6. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. (2018): Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol; 73(3):311-5.

7. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2018): Type II Group of variations assessment report (CHMP assessment report), OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0036/G.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 31.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. (2007): Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health; 10(4):285-93.
10. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A (2007): Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics; 25(5):365-84.
11. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 11(3):570-9.
12. Webster K, Cella D, Yost K (2003): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and quality of life outcomes; 1:79.
13. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. (2011): Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 22(10):2179-90.
14. Popovic M, Lao N, Bedard G, Zeng L, Zhang L, Cella D, et al. (2013): Quality of Life in Patients with Advanced Cancer Using the Functional Assessment of Cancer Therapy-General Assessment Tool: A Literature Review. World J Oncol; 4(1):8-17.
15. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. (2006): Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol; 4(4):191-9.
16. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K, et al. (2013): Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. Value Health; 16(5):789-96.
17. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D (2013): General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). Cancer; 119(2):429-37.
18. Schulenburg GJM, Claes C, Greiner W, Uber A (1998): Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften (Journal of public health); 6(1):3-20.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-35. [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-37. [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. European Medicines Agency (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 28.04.2018]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
22. European Medicines Agency (2013): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 28.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib. [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3278/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317.pdf.
26. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes; 5:70.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf.
28. Cella D, Hahn EA, Dineen K (2002): Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 11(3):207-21.
29. Yost KJ, Eton DT (2005): Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Eval Health Prof; 28(2):172-91.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
31. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE (2002): Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage; 24(6):547-61.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf.
33. Bristol-Myers Squibb (2017): Final Clinical Study Report for Study CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Report Date: 21-Sept-2017.
34. Bristol-Myers Squibb (BMS), Ono Pharmaceutical Co. Ltd (2014): CA209-214, 2014-001750-42 - Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) (NCT02231749). Stand des Eintrags: 16.10.2018. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749
35. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2014): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CA209-214) (2014-001750-42). [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42
36. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2014): 2014-001750-42; CA209-214 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (DRKS00007595) (NCT02231749). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007595
37. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2014): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (2014-001750-42). [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
38. Bristol-Myers Squibb (2017): Interim Clinical Study Report for Study CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Report Date: 20-Mar-2017.
39. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. (2018): Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med; 378(14):1277-90.
40. Marschner N, Staehler M, Müller L, Nusch A, Harde J, Koska M, et al. (2016): Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials-Analyses From the German Clinical RCC Registry. Clin Genitourin Cancer; 15(2):e209-e15.
41. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms,

Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. [Zugriff: 05.11.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html.

42. Grimm M-O, Oppel-Heuchel H, Foller S (2018): Therapie mit PD-1/PD-L1- und CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Der Urologe; 57(5):543-51.
43. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1993): ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7, Current Step 4 version, dated 24 June 1993. [Zugriff: 28.05.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
44. Iacovelli R, Nole F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M, et al. (2016): Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. Target Oncol; 11(2):143-8.
45. Wang Z, Peng S, Xie H, Guo L, Cai Q, Shang Z, et al. (2018): Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. Clinical and experimental medicine; 18(2):165-75.
46. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. (2016): Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer treatment reviews; 45:7-18.
47. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med; 373(1):23-34.
48. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. (2015): Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med; 372(21):2006-17.
49. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[20]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.11.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 November 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [49]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp renal cell carcinoma/	4.794
2	exp kidney tumor/	114.851
3	exp kidney cancer/	96.007
4	renal cell canc*.mp.	4.893
5	renal cell carc*.mp.	50.294
6	rcc.mp.	22.348
7	4 or 5 or 6	56.390
8	1 or 2 or 3	114.851
9	renal*.mp.	778.937
10	kidney*.mp.	1.150.451
11	urinary*.mp.	474.812
12	nephr*.mp.	393.429
13	Grawitz*.mp.	131
14	cancer*.mp.	3.138.492
15	car#ino*.mp.	1.364.098
16	adeno#ar#ino*.mp.	245.910
17	adenom*.mp.	137.516
18	tumo?r*.mp.	2.777.103
19	neoplasm*.mp.	706.406
20	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.753.354
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	4.699.098
22	20 and 21	355.936
23	hypernephrom*.mp.	1.074
24	22 or 23 or 7 or 8	359.139
25	random*.tw.	1.347.860
26	placebo*.mp.	421.588
27	double-blind*.tw.	192.231

28	25 or 26 or 27	1.591.024
29	24 and 28	24.775
30	exp nivolumab/	9.095
31	nivolumab.mp.	9.453
32	opdivo.mp.	486
33	BMS-936558.mp.	467
34	ONO-4538.mp.	205
35	MDX-1106.mp.	305
36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	9.555
37	exp ipilimumab/	9.838
38	ipilimumab.mp.	10.162
39	yervoy.mp.	691
40	BMS-734016.mp.	28
41	MDX-010.mp.	301
42	MDX-CTLA-4.mp.	4
43	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	10.185
44	29 and 36 and 43	215

Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 4 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 05, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 05, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 05, 2018	
Datum der Suche	06.11.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 November 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [49]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Renal Cell/	30.040
2	exp Kidney Neoplasms/	69.580
3	renal cell carc*.mp.	33.230
4	renal cell canc*.mp.	3.106
5	rcc.mp.	13.242
6	3 or 4 or 5	36.542
7	renal*.mp.	638.807
8	kidney*.mp.	805.945

9	urinary*.mp.	407.264
10	nephr*.mp.	240.011
11	Grawitz*.mp.	189
12	cancer*.mp.	1.595.068
13	car#ino*.mp.	956.999
14	adeno#ar#ino*.mp.	223.451
15	adenom*.mp.	113.977
16	tumo?r.mp.	1.649.797
17	neoplasm*.mp.	2.613.001
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11	1.394.203
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	3.679.113
20	18 and 19	250.230
21	hypernephrom*.mp.	1.391
22	20 or 21	250.453
23	1 or 2 or 6 or 22	253.039
24	randomized controlled trial.pt.	470.800
25	randomized.mp.	761.185
26	placebo.mp.	199.321
27	24 or 25 or 26	820.689
28	23 and 27	7.853
29	nivolumab.mp.	2.738
30	opdivo.mp.	47
31	BMS-936558.mp.	23
32	ONO-4538.mp.	11
33	MDX-1106.mp.	4
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	2.747
35	exp IPILIMUMAB/	1.309
36	ipilimumab.mp.	2.612
37	BMS-734016.mp.	3
38	MDX-010.mp.	24
39	MDX-CTLA-4.mp.	1
40	yervoy.mp.	48
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	2.619
42	28 and 34 and 41	19

Tabelle 4-101: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	06.11.2018	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	767
2	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	992
3	renal*	50.169
4	kidney*	38.299
5	urinary*	35.327
6	nephr*	25.358
7	Grawitz*	3
8	cancer*	132.337
9	carcino*	33.495
10	adenocarcino*	7.174
11	adenom*	3.181
12	tumor*	49.148
13	neoplasm*	64.551
14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	93.682
15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	162.910
16	#14 and #15	13.482
17	hypernephrom*	9
18	#16 or #17 or #1 or #2	13.497
19	nivolumab	819
20	opdivo	14
21	BMS-936558	22
22	ONO-4538	19
23	MDX-1106	5
24	#19 or #20 or #21 or #22 or #23	821
25	ipilimumab	676
26	yervoy	7
27	BMS-734016	6
28	MDX-010	10
29	MDX-CTLA-4	1

30	#25 or #26 or #27 or #28 or #29	681
31	#18 and #24 and #30	67
32	Einschränkung: trials	63

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 297 Treffer, davon waren 22 Dubletten. Die verbleibenden 275 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Es wurde eine relevante Studie (CA209-214) identifiziert.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-102: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.11.2018
Suchstrategie	renal cell carcinoma OR RCC OR kidney cancer OR renal tumor [CONDITION] AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) [OTHER TERMS]
Treffer	**28**
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.11.2018
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR RCC OR kidney cancer OR renal tumor) AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4))
Treffer	**17**
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.11.2018
Suchstrategie 1[(1)]	nivolumab AND renal cell carcinoma OR opdivo AND renal cell carcinoma OR BMS-936558 AND renal cell carcinoma OR ONO-4538 AND renal cell carcinoma OR MDX-1106 AND renal cell carcinoma OR nivolumab AND kidney cancer OR opdivo AND kidney cancer OR BMS-936558 AND kidney cancer OR ONO-4538 AND kidney cancer OR MDX-1106 AND kidney cancer
Treffer	**99**
Suchstrategie 2[(1)]	ipilimumab AND renal cell carcinoma OR yervoy AND renal cell carcinoma OR BMS-734016 AND renal cell carcinoma OR MDX-010 AND renal cell carcinoma OR MDX-CTLA-4 AND renal cell carcinoma OR ipilimumab AND kidney cancer OR yervoy AND kidney cancer OR BMS-734016 AND kidney cancer OR MDX-010 AND kidney cancer OR MDX-CTLA-4 AND kidney cancer
Treffer	**34**
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	13.11.2018
Suchstrategie[(2)]	nivolumab[Active substance] OR nivolumab[Textfelder] OR ipilimumab[Active substance] OR ipilimumab[Textfelder] AND renal[Textfelder]
Treffer	**25**
(1) Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen im ICTRP-Register wurden zwei	

getrennte Suchen vorgenommen: eine Suche nach Nivolumab (Suchstrategie 1) und eine Suche nach Ipilimumab (Suchstrategie 2), jeweils eingeschränkt auf die Indikation. Die indikationsspezifischen Suchbegriffe „renal tumor“ und „rcc“ führten nicht zu weiteren Treffern.

(2) Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen in der PharmNet.Bund-Oberfläche wurde die indikationsspezifische Einschränkung nur über den Suchbegriff „renal“ vorgenommen. Eine stichprobenartige Suche mit anderen indikationsspezifischen Suchbegriffen führte nicht zu weiteren relevanten Treffern.

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 28 Treffer. 27 Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-103). Als einzige relevante Studie wurde die Studie CA209-214 eingeschlossen.

Die Suche in EU-CTR ergab 17 Treffer. Davon war ein Treffer die relevante Studie CA209-214, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-104).

Die Suche in ICTRP ergab insgesamt 133 Treffer, davon 99 Treffer für die Suche nach Studien mit Nivolumab und 34 Treffer für die Suche nach Studien mit Ipilimumab. Insgesamt vier Treffer bezogen sich auf die relevante Studie CA209-214, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-105).

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 25 Treffer. Davon war ein Treffer die relevante Studie CA209-214, alle übrigen Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-106).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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

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

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

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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

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

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

Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU072016/044 - Trial of SBRT in Combination With Nivolumab/Ipilimumab in RCC / Kidney Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03065179). Stand des Eintrags: 20.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03065179	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
2	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-064 - Study of Optimized Management of Nivolumab Based on Response in Patients With Advanced RCC (OMNIVORE Study) - ClinicalTrials.gov (NCT03203473). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03203473	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
3	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (2016): BIONIKK - A BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02960906). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960906	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
4	Swiss Group for Clinical Cancer Research (2017): SAKK 07/17 - Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03297593). Stand des Eintrags: 05.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03297593	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
5	Roberto Pili (2018): HCRN GU17-326 - Study of Entinostat With Nivolumab Plus Ipilimumab in Previously Treated Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03552380). Stand des Eintrags: 10.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552380	A1: Falsche Studienpopulation
6	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-800 - An Investigational Immuno-Therapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03029780). Stand des Eintrags: 30.04.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03029780	A3: Falsche Vergleichstherapie
7	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-914 2016-004502-34 (EudraCT Number) - A Study Comparing the Combination of Nivolumab and Ipilimumab Versus Placebo in Participants With Localized Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03138512). Stand des Eintrags: 20.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03138512	A1: Falsche Studienpopulation
8	Michael B. Atkins, MD (2017): HCRN GU16-260 - Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell	A5: Die Studie ist keine randomisierte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03117309). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03117309	kontrollierte Studie.
9	Duke University (2018): Pro00082941 - INTENSE: A Study of a Supervised or Semi-Supervised Exercise InterveNtion or Usual Care With Functional Capacity and Quality of Life Evaluations in Subjects Receiving Ipilimumab and Nivolumab for Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03692338). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03692338	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
10	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-214 2014-001750-42 (EudraCT Number) - Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) - ClinicalTrials.gov (NCT02231749). Stand des Eintrags: 16.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231749	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
11	Bristol-Myers Squibb (2011): CA209-016 - Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016) - ClinicalTrials.gov (NCT01472081). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01472081	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
12	Nicola Goekbuget (2017): EUDRACT: 2016-000706-12 - Randomized Phase-II Study of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Standard of Care in Untreated and Advanced Non-clear Cell RCC - ClinicalTrials.gov (NCT03075423). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075423	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
13	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-920 - A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02982954). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02982954	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
14	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02917772). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02917772	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
15	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8MK - A Study to Observe the Onset of Immune-related Adverse Reactions in Patients With Non-surgical or Renal Cell Carcinoma (RCC) That Has Spread - ClinicalTrials.gov (NCT03663946). Stand des Eintrags: 12.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03663946	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
16	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0715 NCI-2014-01857 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2013-0715 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Nivolumab With or Without Bevacizumab or Ipilimumab Before Surgery in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Can Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT02210117). Stand des Eintrags: 18.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210117	A1: Falsche Studienpopulation
17	Medical University of South Carolina (2017): 102576 CA209-927 (Other Grant/Funding Number: BMS) - Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in Patients With Metastatic Clear-Cell RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT03149159). Stand des Eintrags: 18.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03149159	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
18	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2017): ANZUP 1602 - Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then	A5: Die Studie ist keine randomisierte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602) - ClinicalTrials.gov (NCT03177239). Stand des Eintrags: 29.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03177239	kontrollierte Studie.
19	Bristol-Myers Squibb (2016): CA018-005 2016-003082-26 (EudraCT Number) - A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02996110). Stand des Eintrags: 04.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02996110	A3: Falsche Vergleichstherapie
20	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9ER 2017-000759-20 (EudraCT Number) - A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03141177). Stand des Eintrags: 20.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141177	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
21	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 08.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
22	Don Dizon (2017): BrUOG 354 - BrUOG 354 Nivolumab +/- Ipilimumab for Ovarian and Extra-renal Clear Cell Carcinomas - ClinicalTrials.gov (NCT03355976). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03355976	A1: Falsche Studienpopulation
23	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) or in Combination With Nivolumab and Anti-CTLA4 Antibody (Ipilimumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 22.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
24	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 15-C-0160 P141706 150160 9681 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 9681 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) ZIABC011078 (U.S. NIH Grant/Contract) - Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02496208). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02496208	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
25	Washington University School of Medicine (2018): 18-x172 - PolyImmune (Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab) & Vaccine Orchestrated Treatment for Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03598816). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598816	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
26	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	A1: Falsche Studienpopulation
27	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1876-201 - Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 31.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
28	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1949-201 - A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 30.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
29	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-914 - Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab Combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse. - EU-CTR (2016-004502-34). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004502-34	A1: Falsche Studienpopulation
30	Goethe University Frankfurt (2016): SUNNIFORECAST - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-000706-12). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
31	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA018-005 - A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-003082-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003082-26	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
32	University of Leeds (2018): CO17/94837 - A randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma - EU-CTR (2017-001476-33). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001476-33	A3: Falsche Vergleichstherapie
33	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-002307-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
34	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-214 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2014-001750-42). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
35	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35	A1: Falsche Studienpopulation
36	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) (2017): GETHI021 - A	A1: Falsche

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood - EU-CTR (2016-003946-99). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99	Studienpopulation
37	AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-004857-33). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33	A1: Falsche Studienpopulation
38	AIO-Studien-gGmbH (2018): AIO-KHT-0117 - A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM) - EU-CTR (2017-003349-14). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003349-14	A1: Falsche Studienpopulation
39	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A1: Falsche Studienpopulation
40	AbbVie Stemcentrx LLC (2017): M16-300 - A Phase 1/2 Study on the Safety of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab and Ipilimumab for Adults with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer - EU-CTR (2016-003686-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003686-26	A1: Falsche Studienpopulation
41	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	A1: Falsche Studienpopulation
42	Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - EU-CTR (2017-002323-25). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
43	GERCOR (2017): C17-01 - RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - EU-CTR (2017-002442-72). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72	A1: Falsche Studienpopulation
44	AIO-Studien-gGmbH (2017): AIO-STO-0117 - A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer - EU-CTR (2017-002056-86). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86	A1: Falsche Studienpopulation
45	Kite Pharma, Inc. (2016): KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - EU-CTR (2015-005007-86). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	A1: Falsche Studienpopulation

Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
46	University of Leeds (2017): 2017-001476-33 35020 - A randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma - WHO ICTRP (ISRCTN95351638). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95351638	A3: Falsche Vergleichstherapie
47	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - TITAN RCC - WHO ICTRP (EUCTR2016-002307-26-DE). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002307-26-DE	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
48	Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - ACT basket - WHO ICTRP (EUCTR2017-002323-25-DK). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002323-25-DK	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
49	Bristol-Myers Squibb (2011): CA209-016 - A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01472081). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
50	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-800 - Phase II, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03029780). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029780	A3: Falsche Vergleichstherapie
51	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-920 - Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic RCC (CheckMate 920: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 920) - WHO ICTRP (NCT02982954). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982954	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
52	Sapporo City General Hospital (2018): -Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000034302). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
53	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2015): - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152852). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152852	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
54	Nicola Goekbuget (2017): EUDRACT: 2016-000706-12 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects With Previously Untreated and Advanced (Unresectable or Metastatic) Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) - WHO ICTRP (NCT03075423). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075423	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
55	Bristol-Myers Squibb (2017): 2017-000759-20 CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Versus Sunitinib in Participants With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03141177). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
56	Oslo University Hospital (2015): KIT - Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer - KIT - WHO ICTRP (EUCTR2014-004830-25-NO). Stand des Eintrags: 03.01.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004830-25-NO	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
57	Goethe University Frankfurt (2016): SUNNIFORECAST - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - SUNNIFORECAST - WHO ICTRP (EUCTR2016-000706-12-DE). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000706-12-DE	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
58	Swiss Group for Clinical Cancer Research (2017): SAKK 07/17 - Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Single-arm Phase lI Trial - WHO ICTRP (NCT03297593). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297593	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
59	Patrick Ott, MD (2016): 16-097 - A Phase I Study Combining NeoVax, a Personalized NeoAntigen Cancer Vaccine, With Ipilimumab to Treat High-risk Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02950766). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950766	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
60	Roberto Pili (2018): HCRN GU17-326 - A Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Entinostat in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab - WHO ICTRP (NCT03552380). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552380	A1: Falsche Studienpopulation
61	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2003): 03-C-0094 030094 CDR0000285624 - A Phase II Open-Label Study of Single Agent MDX-010 for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients With Stage IV Renal Cancer - WHO ICTRP (NCT00057889). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00057889	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
62	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (2016): BIONIKK - A Phase 2 BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer - WHO ICTRP (NCT02960906). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960906	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
63	Medical University of South Carolina (2017): 102576 CA209-927 - An Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in Patients With Metastatic Clear-Cell RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab - WHO ICTRP (NCT03149159). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149159	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
64	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU072016/044 - Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer - WHO ICTRP (NCT03065179). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065179	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
65	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - WHO ICTRP (NCT02763761). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff:	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763761	
66	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0715 NCI-2014-01857 P30CA016672 - A Pilot Randomized Tissue-Based Study Evaluating Anti-PD1 Antibody or Anti-PD1 + Bevacizumab or Anti-PD1 + Anti-CTLA-4 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy, Metastasectomy or Post-Treatment Biopsy - WHO ICTRP (NCT02210117). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117	A1: Falsche Studienpopulation
67	Bristol-Myers Squibb (2016): 2016-003082-26 CA018-005 - A Phase 2, Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology Study in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (FRACTION-RCC) - WHO ICTRP (NCT02996110). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996110	A3: Falsche Vergleichstherapie
68	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8MK - Drug Use Investigation on Combination Therapy With Yervoy and Opdivo (Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma) - WHO ICTRP (NCT03663946). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03663946	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
69	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG NCT02917772 - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - TITAN-RCC - WHO ICTRP (DRKS00011221). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011221	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
70	Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-001750-42 CA209-214 NCT02231749 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (DRKS00007595). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007595	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
71	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): 2013-004072-36 3475-029 - A Phase 1/2 Clinical Trial to Study the Safety and Tolerability of MK-3475 + Pegylated Interferon Alfa-2b (PEG-IFN) and MK-3475 + Ipilimumab (IPI) in Subjects With Advanced Melanoma (MEL) and Renal Cell Carcinoma (RCC) (KEYNOTE 029) - WHO ICTRP (NCT02089685). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
72	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-914 - Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab Combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse. - CheckMate 914: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 914 - WHO ICTRP (EUCTR2016-004502-34-AT). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004502-34-AT	A1: Falsche Studienpopulation
73	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2017): ANZUP 1602 - A Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). - WHO ICTRP (NCT03177239). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177239	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
74	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02917772). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917772	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
75	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-064 - Phase II Study of Optimized Management of NIVOlumab Based on REsponse in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (OMNIVORE Study) - WHO ICTRP (NCT03203473). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03203473	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
76	Duke University (2018): Pro00082941 - Ipilimumab & Nivolumab Combination Therapy: A Study of a Supervised or Semi-Supervised Exercise InterveNtion or Usual Care With Functional Capacity and Quality of Life Evaluations in Subjects With Advanced or MEtastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03692338). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03692338	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
77	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - WHO ICTRP (NCT03693014). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	A1: Falsche Studienpopulation
78	Michael B. Atkins, MD (2017): HCRN GU16-260 - Phase II Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. HCRN: GU16-260 - WHO ICTRP (NCT03117309). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117309	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
79	National Cancer Institute (NCI) (2015): 15-C-0160 150160 9681 NCI-2014-02379 P141706 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078 - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - WHO ICTRP (NCT02496208). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
80	Department of Clinical Research in Tumor Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000021480). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021480	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
81	Osaka University (2016): KW0761-IIT-02 - Phase I Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab (Anti-CCR4) and Nivolumab (Anti-PD-1) Against Solid Cancer Patients - WHO ICTRP (NCT02946671). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946671	A1: Falsche Studienpopulation
82	Goethe University Frankfurt (2016): SUNNIFORECAST - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - SUNNIFORECAST - WHO ICTRP (EUCTR2016-000706-12-DE). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000706-12-DE	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
83	Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - ACT basket - WHO ICTRP (EUCTR2017-002323-25-DK). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002323-25-DK	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
84	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 - A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies - WHO ICTRP (NCT00441337). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
85	Peloton Therapeutics, Inc. (2014): PT2385-101 - A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2a Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02293980). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
86	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2012): - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of ONO-4538/BMS-936558 vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-122014). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122014	A1: Falsche Studienpopulation
87	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-025 NCT01668784 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - WHO ICTRP (EUCTR2011-005132-26-IE). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005132-26-IE	A1: Falsche Studienpopulation
88	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-653 - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy - WHO ICTRP (NCT02940639). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940639	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
89	University of Leeds (2017): 2017-001476-33 35020 - A randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma - WHO ICTRP (ISRCTN95351638). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95351638	A3: Falsche Vergleichstherapie
90	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 - ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03050060). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
91	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - TITAN RCC - WHO ICTRP (EUCTR2016-002307-26-DE). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002307-26-DE	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
92	Kobe University Graduate School of Medicine (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000027873). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027873	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
93	X4 Pharmaceuticals (2016): X4P-001-RCCB - A Phase 1b/2a Trial Adding X4P-001 in Patients Receiving Nivolumab for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02923531). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923531	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
94	Bristol-Myers Squibb (2011): CA209-016 - A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01472081). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
95	Bristol-Myers Squibb (2011): 2011-005379-18 CA209-009 - An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects With Metastatic	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC). - WHO ICTRP (NCT01358721). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358721	
96	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2015): - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152852). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152852	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
97	UNICANCER (2016): UC 0160/1506 GETUG-AFU 26 - A Phase II Safety Trial of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progresses During or After Prior Systemic Anti-angiogenic Regimen - WHO ICTRP (NCT03013335). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013335	A1: Falsche Studienpopulation
98	Graduate School of Pharmaceutical Sciences (2018): - Multi-disciplinary research for predictive factors of nivolumab effect on unresectable or metastatic renal cell carcinoma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031541). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031541	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
99	Department of Radiology, University of Yamanashi (2018): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000030972). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030972	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
100	Bristol-Myers Squibb (2011): CA209-010 - A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study Of BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Progressive, Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - WHO ICTRP (NCT01354431). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354431	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
101	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02718066). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
102	University of California, Davis (2016): 895892 NCI-2016-01266 UCDCC#262 - Phase Ib/II Trial of Ibrutinib Plus Nivolumab in Patients With Previously-Treated Metastatic Renal Cell Cancer - WHO ICTRP (NCT02899078). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	A1: Falsche Studienpopulation
103	University of Kansas Medical Center (2016): IIT2016XSGURadPlusPD1RenalCC - Combination Radiation and PD-1 Inhibition in Metastatic or Recurrent RCC - WHO ICTRP (NCT02962804). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962804	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
104	University of Michigan Cancer Center (2016): HUM00120502 UMCC 2016.103 - Phase Ib/II Trial of Interleukin-2 and PD-1 Checkpoint Inhibitor, Nivolumab In Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer - WHO ICTRP (NCT02989714). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989714	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
105	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 P30CA072720 Pro20170000453 - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - WHO ICTRP (NCT03229278). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL:	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	
106	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - WHO ICTRP (NCT03511391). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	A1: Falsche Studienpopulation
107	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02771626). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
108	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (2016): BIONIKK - A Phase 2 BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer - WHO ICTRP (NCT02960906). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960906	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
109	UNICANCER (2017): 2016-002257-37 UC0105/1611 - Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types - WHO ICTRP (NCT03012581). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012581	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
110	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-914 - Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab Combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse. - CheckMate 914: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 914 - WHO ICTRP (EUCTR2016-004502-34-AT). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004502-34-AT	A1: Falsche Studienpopulation
111	ARMO BioSciences (2013): AM0010-001 - A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02009449). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
112	Royal Marsden NHS Foundation Trust (2015): CCR 4151 - A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR) - WHO ICTRP (NCT02446860). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446860	A1: Falsche Studienpopulation
113	Nicola Goekbuget (2017): EUDRACT: 2016-000706-12 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects With Previously Untreated and Advanced (Unresectable or Metastatic) Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) - WHO ICTRP (NCT03075423). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075423	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
114	University Hospital, Tours (2018): 2017-A02788-45 2017.12.08 RIPH3-RNI17/NIVEAL - Study of the Concentration-effect Relationship of Nivolumab in Patients With Kidney or Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT03433534). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433534	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
115	Medical University of South Carolina (2017): 102576 CA209-927 - An Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in	A5: Die Studie ist keine randomisierte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Patients With Metastatic Clear-Cell RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab - WHO ICTRP (NCT03149159). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149159	kontrollierte Studie.
116	Yale University (2018): 2000021757 - A Phase I/Ib Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Cabiralizumab in Patients With Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma Whose Disease Has Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Therapy - WHO ICTRP (NCT03502330). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330	A1: Falsche Studienpopulation
117	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-800 - Phase II, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03029780). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029780	A3: Falsche Vergleichstherapie
118	Case Comprehensive Cancer Center (2017): CASE5816 - A Single-arm Phase II Trial of Intermittent Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - WHO ICTRP (NCT03126331). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126331	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
119	Bristol-Myers Squibb (2018): - EFFICACY AND SAFETY OF NIVOLUMAB IN METASTATIC RENAL CELL CANCER PATIENTS - JAPANESE REAL-WORLD DATA THROUGH CLINICAL CHART REVIEW - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000033312). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033312	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
120	Swiss Group for Clinical Cancer Research (2017): SAKK 07/17 - Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Single-arm Phase lI Trial - WHO ICTRP (NCT03297593). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297593	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
121	Roswell Park Cancer Institute (2017): I 49217 NCI-2017-02012 P30CA016056 - A Phase 1 Study of DEC205mAb-NY ESO 1 Fusion Protein (CDX-1401) Given With Adjuvant Poly-ICLC in Conjunction With 5-Aza-2'Deoxycytidine (Decitabine) and Nivolumab in Patients With MDS or Low Blast Count AML - WHO ICTRP (NCT03358719). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358719	A1: Falsche Studienpopulation
122	Western Regional Medical Center (2015): WG2015001 - A Phase Ib/II Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus) - WHO ICTRP (NCT02423954). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
123	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2017): ANZUP 1602 - A Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). - WHO ICTRP (NCT03177239). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177239	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
124	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02917772). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917772	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
125	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-064 - Phase II Study of Optimized Management of NIVOlumab Based on REsponse in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma	A5: Die Studie ist keine randomisierte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(OMNIVORE Study) - WHO ICTRP (NCT03203473). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03203473	kontrollierte Studie.
126	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU072016/044 - Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer - WHO ICTRP (NCT03065179). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065179	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
127	AVEO Pharmaceuticals, Inc. (2017): AV-951-16-119 - A Phase 1b/2, Open-Label, Multi-Center Study of Tivozanib in Combination With Nivolumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03136627). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136627	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
128	National Cancer Institute (NCI) (2015): 16-195 16-195 A(1) 9913 NCI-2015-01913 P30CA008748 - A Pilot Study of Neoadjuvant Nivolumab in High-Risk, Non-Metastatic, Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02595918). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595918	A1: Falsche Studienpopulation
129	AIO-Studien-gGmbH (2017): 2016-002170-13-DE AIO-NZK-0116ass. - A randomized phase II study with NIVOlumab or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control after 3 months of treatment with a tyrosine kinase inhibitor - NIVOSWITCH - WHO ICTRP (EUCTR2016-002170-13-AT). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002170-13-AT	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
130	University of Texas Southwestern Medical Center (2016): STU 122015-052 - Phase II Trial of Nivolumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SAbR) for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (mRCC) - WHO ICTRP (NCT02781506). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781506	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
131	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-920 - Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic RCC (CheckMate 920: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 920) - WHO ICTRP (NCT02982954). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982954	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
132	Celldex Therapeutics (2014): CDX1127-02 - A Phase l/ll Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-CD27 Antibody (Varlilumab) Administered in Combination With Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02335918). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
133	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8D3 - Efficacy and Safety of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Cancer Patients - Japanese Real-World Data Through Clinical Chart Review - WHO ICTRP (NCT03568435). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568435	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
134	Kobe University Graduate School of Medicine (2018): - Multiinstitutional prospective interventional study of biomarkers to predict efficacy and prognosis after nivolumab in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma. - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000030400). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030400	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
135	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 - A Phase 1, Open-Label,	A2: Falsche Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies - WHO ICTRP (NCT00730639). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639	bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
136	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0332 G-17-600 NCI-2017-00324 - Phase I/II Trial of MGCD516 Combined With Nivolumab in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Cancer That Progressed on Prior VEGF-Targeted Therapy - WHO ICTRP (NCT03015740). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015740	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
137	Weill Medical College of Cornell University (2016): 1606017369 - A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death -1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies - WHO ICTRP (NCT03115801). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
138	Five Prime Therapeutics, Inc. (2015): FPA008-003 - A Phase 1a/1b Study of Cabiralizumab in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers - WHO ICTRP (NCT02526017). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526017	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
139	BRISTOLMYERS SQUIBB INDIA PRIVATE LIMITED (2018): CA209-887 - Safety Study of Nivolumab for Selected Advanced Malignancies in India - Nivolumab study - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/012088). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012088	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
140	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2016): 16.206 OZM-080 - A Phase II, Multi-centre Study, of Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer - WHO ICTRP (NCT02978404). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978404	A1: Falsche Studienpopulation
141	AIO-Studien-gGmbH (2016): AIO-NZK-0116ass. - A randomized phase II study with NIVOlumab or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control after 3 months of treatment with a tyrosine kinase inhibitor - NIVOSWITCH - WHO ICTRP (EUCTR2016-002170-13-DE). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002170-13-DE	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
142	Fox Chase Cancer Center (2017): GU-102 - Phase I/II Study of Nivolumab and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03172754). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03172754	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
143	Roberto Pili (2018): HCRN GU17-326 - A Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Entinostat in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab - WHO ICTRP (NCT03552380). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552380	A1: Falsche Studienpopulation
144	MedImmune LLC (2014): D6020C00001 - A Phase 1/2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of MEDI0680 (AMP-514) in Combination With Durvalumab Versus Nivolumab Monotherapy in Subjects With Select Advanced Malignancies - WHO ICTRP (NCT02118337). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02118337	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
145	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9GY - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced	A5: Die Studie ist keine randomisierte

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Renal Cell Carcinoma in Second or Third Line Setting in Real Life - WHO ICTRP (NCT03455452). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455452	kontrollierte Studie.
146	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (2018): GOIRC-06-2016 - Nivolumab Plus Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in II and III Line of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) - WHO ICTRP (NCT03469713). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469713	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
147	Boston Biomedical, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of DSP 7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Atezolizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03311334). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
148	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2018): - Special Drug Use-Results Survey of OPDIVO (all case surveillance) [unresectable or metastatic renal cell cancer] - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184069). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184069	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
149	Sapporo City General Hospital (2018): - Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000034302). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
150	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0715 NCI-2014-01857 P30CA016672 - A Pilot Randomized Tissue-Based Study Evaluating Anti-PD1 Antibody or Anti-PD1 + Bevacizumab or Anti-PD1 + Anti-CTLA-4 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy, Metastasectomy or Post-Treatment Biopsy - WHO ICTRP (NCT02210117). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117	A1: Falsche Studienpopulation
151	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2015): IRB00068726 J15179 - Phase I Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic High-risk Clear Cell Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02575222). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575222	A1: Falsche Studienpopulation
152	Bristol-Myers Squibb (2016): 2016-003082-26 CA018-005 - A Phase 2, Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology Study in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (FRACTION-RCC) - WHO ICTRP (NCT02996110). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996110	A3: Falsche Vergleichstherapie
153	Duke University (2018): Pro00082941 - Ipilimumab & Nivolumab Combination Therapy: A Study of a Supervised or Semi-Supervised Exercise InterveNtion or Usual Care With Functional Capacity and Quality of Life Evaluations in Subjects With Advanced or MEtastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03692338). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03692338	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
154	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - WHO ICTRP (NCT03693014). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	A1: Falsche Studienpopulation
155	Michael B. Atkins, MD (2017): HCRN GU16-260 - Phase II Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. HCRN: GU16-260 - WHO ICTRP (NCT03117309).	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117309	
156	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - WHO ICTRP (NCT02763761). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763761	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
157	AIO-Studien-gGmbH (2016): AIO-NZK-0116ass. CA209-443 - A Randomized Phase II Study With NIVOlumab or Continuation of Therapy as an Early SWITCH Approach in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) and Disease Control After 3 Months of Treatment With a Tyrosine Kinase Inhibitor - WHO ICTRP (NCT02959554). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959554	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
158	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-653 NCT02940639 - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy - WHO ICTRP (DRKS00011442). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011442	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
159	Mirati Therapeutics Inc. (2018): 516-002 - A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With Nivolumab in Patients Undergoing Nephrectomy for Locally-Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03680521). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03680521	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
160	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2018): NCT03141177 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib Versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184076). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184076	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
161	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-254 - A Phase 2 Open-Label Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CA209-9KU) - WHO ICTRP (NCT03635892). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
162	Bristol-Myers Squibb (2017): 2017-000759-20 CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Versus Sunitinib in Participants With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03141177). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
163	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and in Combination With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT03435640). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
164	University of Michigan Cancer Center (2018): HUM00142975 UMCC 2018.052 - ERICA: Phase 2 Multi-center Trial of ESK981 in Combination With Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03562507). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562507	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
165	Nektar Therapeutics (2018): 17-214-09 CA045002 - A Phase 3 Randomized Open Label	A2: Falsche Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Study to Compare NKTR-214 Combined With Nivolumab to the Investigator's Choice of Sunitinib or Cabozantinib in Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03729245). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245	bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
166	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-887 - Safety Study of Nivolumab for Selected Advanced Malignancies in India - WHO ICTRP (NCT03444766). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444766	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
167	National Cancer Institute (NCI) (2015): 15-C-0160 150160 9681 NCI-2014-02379 P141706 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078 - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - WHO ICTRP (NCT02496208). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
168	Bristol-Myers Squibb (2015): 2015-003286-28 CA209-374 - A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 374) - WHO ICTRP (NCT02596035). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596035	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
169	National Cancer Institute (NCI) (2015): EAY131 NCI-2015-00054 U10CA180820 U24CA196172 - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - WHO ICTRP (NCT02465060). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
170	National Cancer Institute (NCI) (2017): EA8143 NCI-2016-00326 U10CA180820 - A Phase 3 Randomized Study Comparing Perioperative Nivolumab vs. Observation in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma Undergoing Nephrectomy (PROSPER RCC) - WHO ICTRP (NCT03055013). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055013	A1: Falsche Studienpopulation
171	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03633110). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	A1: Falsche Studienpopulation
172	Bristol-Myers Squibb (2015): 2011-005132-26 CA209-025 NCT01668784 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects With Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - WHO ICTRP (DRKS00006490). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006490	A1: Falsche Studienpopulation
173	Hiroshi Onishi (2018): UMIN000030972 - Multi-institutional randomized Phase 2 trial of a treatment of nivolumab combined with image-guided three dimensional beams-convergent ultra-hypofractionated radiotherapy for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma.(NIVOSTRCC) - NIVOSTRCC - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031180024). Stand des Eintrags: 07.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180024	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
174	National Cancer Institute (NCI) (2018): AREN1721 NCI-2018-01489 U10CA180886 - A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib/Nivolumab Combination Therapy vs. Single Agent Axitinib or Nivolumab for the Treatment of TFE/Translocation Renal Cell Carcinoma (tRCC) Across All Age Groups - WHO ICTRP (NCT03595124). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL:	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595124	
175	Yokohama City University Graduate School of Medicine (2018): - The early assessment of the response to Nivolumab of renal cell carcinoma by FDG PET/CT - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000034674). Stand des Eintrags: 07.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034674	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
176	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8MK - Drug Use Investigation on Combination Therapy With Yervoy and Opdivo (Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma) - WHO ICTRP (NCT03663946). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03663946	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
177	AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG NCT02917772 - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - TITAN-RCC - WHO ICTRP (DRKS00011221). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011221	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
178	Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-001750-42 CA209-214 NCT02231749 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (DRKS00007595). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007595	*Die Studie wurde eingeschlossen.*

Tabelle 4-106: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PharmNet.Bund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
179	AIO-Studien-gGmbH (2017): A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM) - PharmNet.Bund (2017-003349-14). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
180	AIO-Studien-gGmbH (2017): A Phase II single-arm, open-label study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC) - PharmNet.Bund (2017-003553-42). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
181	AIO-Studien-gGmbH (2017): A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer - PharmNet.Bund (2017-002056-86). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
182	VACCIBODY A.S. (2017): An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade - PharmNet.Bund (2017-002474-39). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
183	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants	A2: Falsche Intervention bzw.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - PharmNet.Bund (2017-000759-20). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	falsche Dosierung oder Anwendungsart
184	Fondazione Melanoma ONLUS (2014): A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation - PharmNet.Bund (2014-004842-92). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
185	AbbVie Stemcentrx LLC (2016): A Phase 1/2 Study on the Safety of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab and Ipilimumab for Adults with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer - PharmNet.Bund (2016-003686-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
186	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab Combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse. - PharmNet.Bund (2016-004502-34). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
187	LSK BioPartners, Inc (2016): A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC) - PharmNet.Bund (2016-003984-20). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
188	AIO-Studien-gGmbH (2016): A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - PharmNet.Bund (2016-004857-33). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
189	Goethe University Frankfurt (2016): A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - PharmNet.Bund (2016-000706-12). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6: Keine Ergebnispublikation verfügbar
190	AIO-Studien-gGmbH (2016): A randomized phase II study with NIVOlumab or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control after 3 months of treatment with a tyrosine kinase inhibitor - PharmNet.Bund (2016-002170-13). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
191	AIO-Studien-gGmbH (2016): A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - PharmNet.Bund (2016-002307-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5: Die Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie.
192	Kite Pharma, Inc. (2015): A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - PharmNet.Bund (2015-005007-86). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
193	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - PharmNet.Bund (2015-001274-17). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
194	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - PharmNet.Bund (2014-003626-40). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
195	ETOP (European Thoracic Oncology Platform) (2014): A phase II trial evaluating the safety and efficacy of the addition of concurrent anti-PD1 nivolumab to standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carcinoma - PharmNet.Bund (2014-005097-11). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
196	Amgen Inc. (2014): A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265) - PharmNet.Bund (2014-000185-22). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
197	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent - PharmNet.Bund (2014-003625-17). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
198	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - PharmNet.Bund (2014-002605-38). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2: Falsche Intervention bzw. falsche Dosierung oder Anwendungsart
199	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - PharmNet.Bund (2014-001750-42). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	*Die Studie wurde eingeschlossen.*
200	ETOP (European Thoracic Oncology Platform) (2013): A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy - PharmNet.Bund (2013-002609-78). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
201	Amgen Inc. (2012): A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma - PharmNet.Bund (2012-000307-32). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation
202	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 18-jun-12, version 1.0 - PharmNet.Bund (2011-005132-26). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
203	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2007): Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015 - PharmNet.Bund (2007-001974-10). [Zugriff: 21.11.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Studienpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-214

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *objective response rate*), des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) sowie des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC, *renal cell carcinoma*). Primäre Ziele: • Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC (*independent radiology review committee*)) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil • Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil • Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Sekundäre Ziele: • Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose • Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose • Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose • Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC Hypothese: Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		führt im Vergleich zur Behandlung mit Sunitinib als Monotherapie zu einer Verbesserung der ORR, dem PFS oder dem Gesamtüberleben bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppen-Design. Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Nivolumab/Ipilimumab und Sunitinib.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 02 (06-Aug-2014):** • Auf Empfehlung der deutschen Behörde wurde zum Screening ein HIV-Test festgelegt und ein positiver HIV-Test wurde als Ausschlusskriterium aufgenommen. **Amendment 04 (05-Nov-2014):** • Ein IMDC-Prognosefaktor wurde geändert, da nicht alle Labore eine Obergrenze für den Normwert des korrigierten Serumkalziumwerts haben. • Ein Leberfunktionstest wurde für alle Patienten unter Nivolumab vor jeder neuen Dosis ab dem dritten Zyklus ergänzt. **Amendment 06 (05-Nov-2014):** • Das Protokoll wurde stärker an die Kriterien der Sunitinib-Fachinformation bezüglich Dosisänderung und Therapieabbruch angepasst. **Amendment 07 (21-Jan-2015):** • Auf Empfehlung der deutschen Ethikkommission wurde eine zusätzliche Urinuntersuchung für Patienten unter Ipilimumab (Visiten in den Zyklen 1 und 2) und Sunitinib (alle Visiten) festgelegt, um frühzeitig das Auftreten einer Proteinurie oder anderer unerwünschter Ereignisse der Nieren detektieren zu können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung 2. Zielpopulation • histologisch bestätigtes RCC mit klarzelligem Anteil • fortgeschrittenes (keine kurative chirurgische oder Radio-Therapie möglich) oder metastasiertes (AJCC-Stadium IV) RCC • keine vorherige systemische Therapie des RCC mit folgender Ausnahme: – vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie eines vollständig resezierbaren RCC, wenn eine solche Therapie nicht gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtet war und wenn ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie auftrat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• KPS (*Karnofsky Performance Score*) ≥ 70 % • anhand der RECIST1.1-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe (*Formalin Fixed-Paraffin Embedded* [FFPE] archiviert oder Neuentnahme, Block oder ungefärbter Schnitt) • Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil, Kategorisierung erfolgt bei Studieneinschluss • Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil müssen mindestens einen der folgenden Prognosefaktoren gemäß IMDC-Kriterien (*International Metastatic RCC Database Consortium*) aufweisen (Patienten, bei denen keines der Kriterien vorliegt, sind für die Kohorte der Patienten mit günstigem Risikoprofil geeignet): – KPS = 70 % – Zeit seit Diagnosestellung < 1 Jahr – Hämoglobinwert unterhalb der Untergrenze des Normbereichs (LLN, *lower limit of normal)* – korrigierter Serumkalziumwert > 10 mg/dL – Neutrophilenzahl oberhalb der Obergrenze des Normbereichs (ULN, *upper limit of normal*) – Thrombozytenzahl oberhalb des ULN 3. Alter und Reproduktionsstatus • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • bei Frauen im gebärfähigen Alter Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis • Frauen dürfen nicht stillen • bei Frauen im gebärfähigen Alter Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) • bei Männern, die sexuellen Kontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter haben, Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 90 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) <u>Ausschlusskriterien</u>: 1. Erkrankung: • vorangegangene oder aktuell vorliegende ZNS-Metastasen (MRI- oder CT-Scan des Gehirns innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erforderlich) 2. Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen: • vorherige gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtete Behandlung • vorherige Behandlung mit einem Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, CTLA-4 oder andere T-Zell-Kostimulatoren oder Checkpoint-Signalwege • aktive oder vorangegangene Autoimmunerkrankung oder Syndrome, welche eine Behandlung mit systemischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent) oder Immunsuppressiva erfordern; Ausnahmen: Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes oder Hypothyreose infolge einer autoimmunen Thyreoiditis, die eine Hormonersatztherapie erfordert • jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert • unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz • bestehende symptomatische Herzrhythmusstörung oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTcF-Verlängerung (> 450 ms bei Männern bzw. 470 ms bei Frauen) • trotz antihypertensiver Behandlung schlecht kontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 150 mmHg oder diastolisch ≥ 90mmHg) • innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss: kardiäre Angioplastie oder Stentimplantation, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Operation, symptomatische periphere Gefäßerkrankung, Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach *New York Heart Association*) • zerebrovaskuläre Erkrankung inklusive transitorische ischämische Attacke innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss • vorangegangene tiefe Venenthrombose, die nicht adäquat mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde • pulmonale Embolie in den vorherigen 6 Monaten, außer stabile, nicht-symptomatische Embolie, die mindestens 6 Wochen mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde • abdominale Fistel, gastrointestinale Perforation oder intraabdominaler Abszess in den vorherig 6 Monaten • schwerwiegende nicht-heilende Wunde oder Ulzeration • Beleg für aktive Blutungen oder Blutungsneigung oder medizinisch relevante Blutung innerhalb der vergangenen 30 Tage • Bedarf an Antikoagulation, außer niedermolekularem Heparin • maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre, Ausnahme: lokale, offenbar geheilte Tumore, wie Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, in situ Prostata-, Zervix- oder Mammakarzinom • positiver HIV-Test bei der Screening-Visite oder davor, oder Vorliegen von AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) • positiver Test für Hepatitis B oder Hepatitis C • jegliche medizinische Bedingung (z.B. assoziiert mit Diarrhoe oder akuter Divertikulitis), die nach Ansicht des Prüfarztes das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko erhöhen oder die Auswertung der Sicherheits-Daten erschweren würde • große Operation (z.B. Nephrektomie) weniger als 28 Tage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vor Einnahme der ersten Studienmedikation • Krebsbehandlung weniger als 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation oder palliative lokale Bestrahlungstherapie weniger als 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation • Auftreten einer Toxizität verursacht von einer vorangegangenen Krebsbehandlung, ausgenommen Alopezie, die sich vor Einnahme der Studienmedikation nicht zu Grad 1 (NCI CTCAE - Version 4) oder zum Wert zu Studienbeginn zurückgebildet hat • gleichzeitige Einnahme eines CYP3A4-Induktors oder starken CYP3A4- Inhibitors • gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption von Sunitinib beeinträchtigen könnte (z.B. Malabsorptiomssyndrom, Colitis ulcerosa, unkrontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, oder Dünndarmresektion)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 174 Zentren in 28 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab/Ipilimumab-Arm</u>: • 3 mg/kg Nivolumab i.v. und 1 mg/kg Ipilimumab i.v. alle drei Wochen für 4 Zyklen • anschließend 3 mg/kg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen • Dosisanpassungen waren nicht erlaubt • Dosisverzögerungen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt • die Behandlung konnte über einen Progress hinaus fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurden <u>Sunitinib-Arm</u>: • kontinuierliche Zyklen aus 50 mg Sunitinib oral täglich für vier Wochen mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen • 2 Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten waren gemäß Fachinformation möglich • Dosiseskalationen gemäß Fachinformation waren möglich • Dosisverzögerungen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt • die Behandlung konnte über einen Progress hinaus fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<u>Co-primäre Endpunkte</u>: • ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil • Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Sekundäre Endpunkte: • ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten jeglicher Prognose • PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten jeglicher Prognose • Gesamtüberleben bei Patienten jeglicher Prognose • Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei Patienten jeglicher Prognose Explorative Endpunkte: • Sicherheit und Verträglichkeit: o Todesfälle, UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch oder Dosisverzögerungen führen, Laborwertabnormalitäten • Immunogenität von Nivolumab/Ipilimumab (Serum-ADA(*anti-drug antibodies*), neutralisierende ADA) • PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit günstigem Risikoprofil • Gesamtüberleben bei Patienten mit günstigem Risikoprofil • Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G • Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FKSI-19 • Globaler Gesundheitszustand nach EQ-5D • Pharmakokinetik und Expositions-Wirkungsbeziehung von Nivolumab • Krankheitsbezogene symptomatische Progression nach FKSI-19
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 04 (05-Nov-2014):** • Das Auftreten von UE wurde als zusätzlicher sekundärer Endpunkt definiert. **Amendment 13 (04-Aug-2016):** • Als dritter primärer Endpunkt wurde die ORR bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil definiert (co-primärer Endpunkt). • Sprachliche Anpassungen wurden vorgenommen, um eine Erhebung von zusätzlichen Überlebensdaten abweichend von den im Protokoll spezifizierten Zeitpunkten zu ermöglichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung berücksichtigte die drei co-primären Endpunkte: ORR, PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. Der Gesamt-Alphafehler betrug 0,05 und wurde auf die drei co-primären Endpunkte aufgeteilt: 0,001 für ORR, 0,009 für PFS und 0,04 für das Gesamtüberleben. Es wurde geschätzt, dass etwa 1070 Patienten in einem 1:1-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhältnis randomisiert werden, darunter 820 Patienten (76,6 %) mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und 250 Patienten (23,4 %) mit günstigem Risikoprofil. Unter der Annahme einer festen Einschlussrate von 57 Patienten im Monat (40 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) würde die Randomisierung der 1070 Patienten 20,5 Monate dauern. Unter der Annahme einer Screen-Failure-Rate von 21 % wurde geschätzt, dass etwa 1355 Patienten eingeschlossen werden müssen, um 820 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil randomisieren zu können. Der Patienteneinschluss wurde gestoppt, sobald 820 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil randomisiert wurden. Etwa 639 Ereignisse (Todesfälle) unter den 820 randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil waren erforderlich, um mit 90%iger Power ein HR von 0,766 mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,04 zu detektieren. Ein HR von 0,766 entspricht einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 20 Monaten unter Sunitinib-Monotherapie (gewichteter medianer Schätzer, basierend auf der Annahme eines medianen Überlebens von 26 Monaten bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil und 8 Monaten bei Patienten mit ungünstigem Risikorpofil) um 30,6 % auf 26,1 Monate im experimentellen Behandlungsarm. Es wurde angenommen, dass ein HR von maximal 0,846, welches einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mindestens 3,6 Monate entspräche, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens im experimentellen Behandlungsarm in der finalen Auswertung führen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Interimsanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens waren a priori geplant: • Die erste Interimsanalyse sollte zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des PFS stattfinden, zu diesem Zeitpunkt wurden 370 Todesfälle unter den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil erwartet (etwa 58 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse). • Die zweite Interimsanalyse sollte stattfinden, wenn 479 Todesfälle unter den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil eingetreten sind (etwa 75 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse). Die Interimsanalysen sollten eine vorzeitige Beendigung der Studie bei einem Überlegenheitsnachweis ermöglichen. Die Grenzen für die Feststellung der Überlegenheit basieren auf der tatsächlichen Anzahl der Todesfälle unter Anwendung der Lan-DeMets „*spending function*“ sowie der O´Brien-und-Fleming-Grenzen in EAST v5.4. Die Abbruchgrenze für die erste Interimsanalyse bei exakt 370 Todesfällen lag bei 0,0045 (HR = 0,74, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6,9 Monate). Die Abbruchgrenze für die zweite Interimsanalyse bei exakt 479 Todesfällen lag bei 0,0131 (HR = 0,8, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 5,1 Monate). Die statistische Signifikanzgrenze für eine Überlegenheit in der finalen Analyse des Gesamtüberlebens bei 639 Todesfällen lag bei 0,0354.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 erfolgte stratifiziert nach IMDC-Prognosescore (Anzahl der IMDC-Prognosefaktoren 0 / 1 – 2 / 3 – 6) sowie Region (USA / Kanada und West- und Nordeuropa / Rest). Die Randomisierung wurde mittels permutierter Blöcke in jedem Stratum durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Zuteilung per Telefon (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	ICON Clinical Research erstellte und betrieb das IVRS für die Studie. Nach Eignungsprüfung der Patienten und dem Erhalt des ICF wurden die Patienten mittels IVRS in die Studie aufgenommen. Über das System wurde eine Patienten-Identifikationsnummer vergeben und die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme vorgenommen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** • zur Auswertung der **Wirksamkeitsendpunkte**: alle randomisierten Patienten (primäre Endpunkte: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil / sekundäre Endpunkte: alle Patienten).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• zur Auswertung der **Sicherheitsendpunkte**: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben **Statistische Methoden:** <u>ORR</u> Für jeden Behandlungsarm wurde ein Schätzer für die Responserate mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzinterval (KI) nach Clopper-Pearson berechnet. Ein zweiseitiges 95%-KI für die Differenz der Responseraten zwischen den Behandlungsarmen wurde ebenfalls berechnet. Für die Differenz der ORR zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiges 95%-KI nach der Methode von DerSimonian and Laird, unter Anwendung fester Effekte und Adjustierung für die Randomisierungsstrata, berechnet. <u>PFS</u> Für die primäre Analyse des PFS wurde ein zweiseitiger p-Wert mittels stratifiziertem Logrank-Test zum Niveau $\alpha = 0{,}009$ berechnet. Ein Schätzer für das *Hazard Ratio* (HR) des PFS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges 99,1 %-KI für das HR wurde angegeben. Die PFS-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane PFS in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer für die 1-Jahres-PFS-Raten wurden mit den zugehörigen 95 %-KI mittels Log-log-Transformation berechnet. <u>Gesamtüberleben</u> Das Gesamtüberleben wurde zwischen den Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Logrank-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mittels O´Brien-und-Fleming „*spending function*“ festgelegt. Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges $100*(1-\alpha)$ %-KI für das HR wurde angegeben. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet. <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse wurden deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis). Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interesse (Time-to-Onset, Time-to-Resolution) wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane und zugehörige 95 %-KI basierend auf der Brookmeyer-und-Crowley-Methode wurden dargestellt (Berechnung der Konfidenzintervalle mittels Log-log-Transformation).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden a priori für die Endpunkte ORR, PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geplant: • Alter (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (Männer / Frauen) • Ethnie • Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest) • KPS (< 90 / ≥ 90) • Baseline IMDC-Prognosescore (1 – 2 / ≥ 3) • Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie für ein lokalisiertes oder lokal fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (ja / nein) • Vorherige Nephrektomie (ja / nein) • Vorherige Radiotherapie (ja / nein) • Zeit seit Erstdiagnose (<1 Jahr / ≥ 1 Jahr) • LDH-Wert (≤ 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs / > 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs) • Hämoglobin-Wert (< Untergrenze des Normbereichs / ≥ Untergrenze des Normbereichs) • Korrigierter Serumkalziumwert (≤ 10 mg/dl / > 10 mg/dl) • Alkalische Phosphatase (< Obergrenze des Normbereichs / ≥ Obergrenze des Normbereichs) • Baseline PD-L1-positiv für Cut-off 1 % (ja / nein) • Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 5 % (ja / nein) • Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 10 % (ja / nein) Folgende deskriptive Subgruppenanalysen wurden a priori für unerwünschte Ereignisse und Arzneimittel-Nebenwirkungen nach CTC-Grad (jegliche, Grad 3-4, Grad 5) geplant: • Alter (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 bis < 85 / ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Männer / Frauen) • Rasse • Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest) Die Auswertung wurde für unerwünschte Ereignisse durchgeführt, die im Zeitraum der Behandlung + 30 Tage aufgetreten sind.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer	a) Nivolumab/Ipilimumab: 550

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sunitinib: 546 b) Nivolumab/Ipilimumab: 547 Sunitinib: 535 c) Nivolumab/Ipilimumab: 425 Sunitinib: 422
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 1096 randomisierten Patienten wurden 1082 Patienten behandelt. Im Nivolumab-Ipilimumab-Arm wurde jeweils ein randomisierter Patient aufgrund Patientenwunsch, Widerruf der Einverständniserklärung und Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien nicht behandelt. Im Sunitinib-Arm wurde ein randomisierter Patient aufgrund Krankheitsprogression, zwei Patienten aufgrund Patientenwunsch, sechs Patienten aufgrund Widerruf der Einverständniserklärung sowie zwei Patienten aufgrund fehlender Compliance nicht behandelt. Die Anzahl der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, sowie die Gründe für Therapieabbrüche sind im nachfolgenden Flowchart aufgeführt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 16.10.2014 (*first patient first visit*) *Clinical database lock* für den finalen Studienbericht: 07.08.2017 *Clinical database lock* für den im Dossier dargestellten Datenschnitt: 06.08.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das unabhängige *Data Monitoring Committee* (DMC) beurteilte die Interimsdaten am 06.09.2017 gemäß der geplanten Interimsanalyse. Das DMC bestätigte ein Erreichen der im Voraus definierten Grenze für das Gesamtüberleben und empfahl BMS, die Studie vorzeitig zu beenden.
a: nach CONSORT 2010.		

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

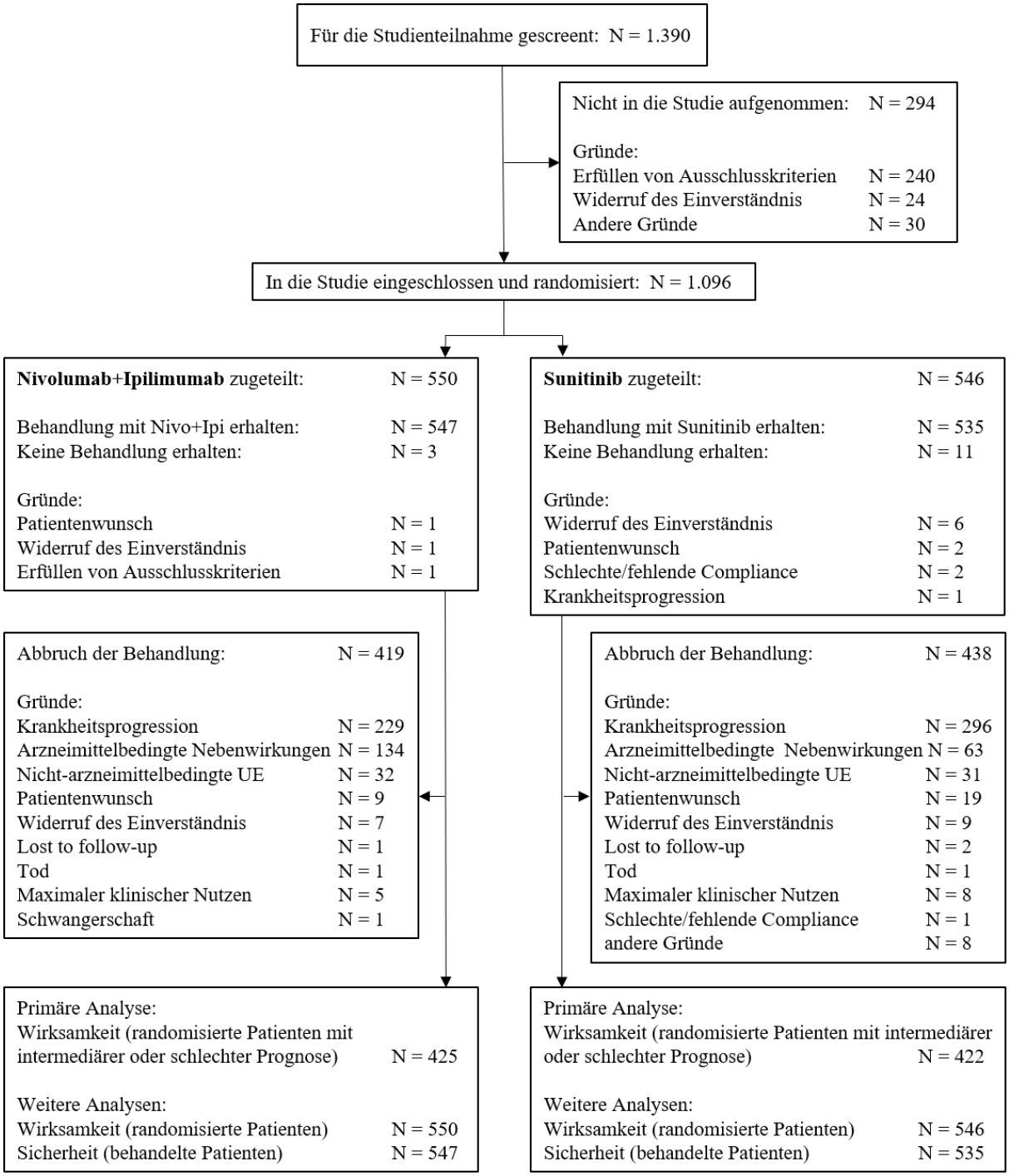


Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie CA209-214

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-214

Studie: _____CA209-214_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb (2017): Final Clinical Study Report for Study CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Report Date: 21-Sept-2017.	A
Bristol-Myers Squibb (2014): Clinical Protocol CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Revised Protocol Number: 02; Date: 17-Jul-2014.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS (Interactive Voice Response System) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IVRS.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS (Interactive Voice Response System) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ____Gesamtüberleben_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Sunitinib-Arm (Gesamtpopulation: 47 % vs. 61 %, Teilpopulation a: 48 % vs. 64 %, Teilpopulation b: 44 % vs. 49 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen war in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: ____ Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: ____ Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: ____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: ____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: ____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: ____ Verträglichkeit _____

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche UE, SUE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch aufgrund von UE. Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Die Auswertungen zur Verträglichkeit können aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung ist für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d.h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (99,5 % der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 98,6 % der Patienten im Sunitinib-Arm). Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit aus CA209-214

Im Folgenden werden die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 5, siehe Tabelle 4-109 bis Tabelle 4-111), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 6, siehe Tabelle 4-112 bis Tabelle 4-114) und Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Zusatzanalyse 7, siehe Tabelle 4-115 bis Tabelle 4-117) auf Ebene der *Preferred Terms* (PT) dargestellt.

Tabelle 4-109: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	420 (99,3)	282 (66,7)	14 (3,3)	413 (99,3)	318 (76,4)	18 (4,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	310 (73,3)	44 (10,4)	1 (0,2)	357 (85,8)	77 (18,5)	1 (0,2)
Ermüdung	180 (42,6)	28 (6,6)	0	211 (50,7)	40 (9,6)	0
Fieber	106 (25,1)	4 (0,9)	0	65 (15,6)	3 (0,7)	0
Asthenie	71 (16,8)	11 (2,6)	0	73 (17,5)	13 (3,1)	0
Ödem peripher	60 (14,2)	2 (0,5)	0	51 (12,3)	1 (0,2)	0
Grippeähnliche Erkrankung	38 (9,0)	2 (0,5)	0	19 (4,6)	1 (0,2)	0
Schmerz	27 (6,4)	1 (0,2)	0	33 (7,9)	3 (0,7)	0
Schüttelfrost	25 (5,9)	0	0	27 (6,5)	0	0
Brustkorbschmerz	20 (4,7)	0	0	25 (6,0)	1 (0,2)	0
Schleimhautentzündung	15 (3,5)	1 (0,2)	0	119 (28,6)	12 (2,9)	0
Unwohlsein	8 (1,9)	1 (0,2)	0	24 (5,8)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302 (71,4)	46 (10,9)	0	356 (85,6)	76 (18,3)	0
Diarrhoe	156 (36,9)	17 (4,0)	0	224 (53,8)	25 (6,0)	0
Übelkeit	123 (29,1)	8 (1,9)	0	169 (40,6)	7 (1,7)	0
Erbrechen	88 (20,8)	4 (0,9)	0	122 (29,3)	10 (2,4)	0
Obstipation	74 (17,5)	0	0	77 (18,5)	0	0
Abdominalschmerz	59 (13,9)	6 (1,4)	0	77 (18,5)	7 (1,7)	0
Mundtrockenheit	21 (5,0)	0	0	24 (5,8)	0	0
Schmerzen Oberbauch	22 (5,2)	1 (0,2)	0	26 (6,3)	2 (0,5)	0
Stomatitis	22 (5,2)	0	0	104 (25,0)	12 (2,9)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Dyspepsie	18 (4,3)	0	0	78 (18,8)	1 (0,2)	0
Bauch aufgetrieben	11 (2,6)	0	0	21 (5,0)	0	0
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	10 (2,4)	1 (0,2)	0	41 (9,9)	0	0
Haemorrhoiden	8 (1,9)	0	0	23 (5,5)	0	0
Mundschmerzen	2 (0,5)	0	0	29 (7,0)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	257 (60,8)	20 (4,7)	0	291 (70,0)	44 (10,6)	0
Pruritus	148 (35,0)	3 (0,7)	0	45 (10,8)	0	0
Ausschlag	104 (24,6)	9 (2,1)	0	65 (15,6)	0	0
Trockene Haut	44 (10,4)	0	0	38 (9,1)	0	0
Ausschlag makulo-papulös	44 (10,4)	7 (1,7)	0	19 (4,6)	2 (0,5)	0
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	7 (1,7)	1 (0,2)	0	168 (40,4)	32 (7,7)	0
Änderungen der Haarfarbe	0	0	0	24 (5,8)	0	0
Gelbe Hautfarbe	0	0	0	35 (8,4)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	221 (52,2)	23 (5,4)	0	203 (48,8)	24 (5,8)	0
Arthralgie	100 (23,6)	5 (1,2)	0	60 (14,4)	1 (0,2)	0
Rückenschmerzen	71 (16,8)	8 (1,9)	0	70 (16,8)	7 (1,7)	0
Myalgie	54 (12,8)	3 (0,7)	0	26 (6,3)	1 (0,2)	0
Schmerz in einer Extremität	50 (11,8)	2 (0,5)	0	61 (14,7)	5 (1,2)	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (6,6)	1 (0,2)	0	29 (7,0)	2 (0,5)	0
Muskelspasmen	25 (5,9)	0	0	23 (5,5)	3 (0,7)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	218 (51,5)	32 (7,6)	3 (0,7)	217 (52,2)	33 (7,9)	1 (0,2)
Husten	110 (26,0)	1 (0,2)	0	100 (24,0)	2 (0,5)	0
Dyspnoe	86 (20,3)	11 (2,6)	0	71 (17,1)	10 (2,4)	1 (0,2)
Pneumonitis	27 (6,4)	4 (0,9)	0	4 (1,0)	2 (0,5)	0
Schmerzen im Oropharynx	21 (5,0)	1 (0,2)	0	28 (6,7)	1 (0,2)	0
Dysphonie	15 (3,5)	0	0	23 (5,5)	1 (0,2)	0
Epistaxis	6 (1,4)	1 (0,2)	0	55 (13,2)	3 (0,7)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Untersuchungen	213 (50,4)	89 (21,0)	0	201 (48,3)	88 (21,2)	0
Lipase erhöht	73 (17,3)	45 (10,6)	0	50 (12,0)	31 (7,5)	0
Amylase erhöht	61 (14,4)	28 (6,6)	0	34 (8,2)	16 (3,8)	0
Aspartataminotransferase erhöht	55 (13,0)	14 (3,3)	0	35 (8,4)	6 (1,4)	0
Kreatinin im Blut erhöht	57 (13,5)	2 (0,5)	0	40 (9,6)	4 (1,0)	0
Alaninaminotransferase erhöht	53 (12,5)	20 (4,7)	0	37 (8,9)	5 (1,2)	0
Gewicht erniedrigt	38 (9,0)	0	0	36 (8,7)	0	0
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	28 (6,6)	8 (1,9)	0	20 (4,8)	4 (1,0)	0
Thyreotropin im Blut erhöht	10 (2,4)	0	0	21 (5,0)	0	0
Thrombozytenzahl vermindert	9 (2,1)	1 (0,2)	0	58 (13,9)	29 (7,0)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (1,4)	0	0	34 (8,2)	9 (2,2)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (0,9)	1 (0,2)	0	29 (7,0)	18 (4,3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	210 (49,6)	48 (11,3)	0	174 (41,8)	29 (7,0)	2 (0,5)
Nasopharyngitis	40 (9,5)	0	0	17 (4,1)	0	0
Harnwegsinfektion	30 (7,1)	5 (1,2)	0	18 (4,3)	2 (0,5)	0
Infektion der oberen Atemwege	30 (7,1)	1 (0,2)	0	27 (6,5)	0	0
Bronchitis	23 (5,2)	2 (0,5)	0	14 (3,4)	0	0
Pneumonie	23 (5,2)	12 (2,8)	0	12 (2,9)	4 (1,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	215 (50,8)	73 (17,3)	0	199 (47,8)	49 (11,8)	0
Appetit vermindert	94 (22,2)	7 (1,7)	0	122 (29,3)	4 (1,0)	0
Hyperglykämie	43 (10,2)	18 (4,3)	0	19 (4,6)	4 (1,0)	0
Hyponaträmie	34 (8,0)	19 (4,5)	0	28 (6,7)	14 (3,4)	0
Hyperkalämie	32 (7,6)	11 (2,6)	0	21 (5,0)	6 (1,4)	0
Dehydratation	22 (5,2)	7 (1,7)	0	20 (4,8)	9 (2,2)	0
Hypomagnesiämie	15 (3,5)	1 (0,2)	0	24 (5,8)	4 (1,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems	186 (44,0)	28 (6,6)	1 (0,2)	229 (55,0)	21 (5,0)	1 (0,2)
Kopfschmerz	75 (17,7)	4 (0,9)	0	87 (20,9)	5 (1,2)	0
Schwindelgefühl	47 (11,1)	1 (0,2)	0	46 (11,1)	0	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Geschmacksstörung	29 (6,9)	0	0	133 (32,0)	1 (0,2)	0
Paraesthesie	27 (6,4)	2 (0,5)	0	19 (4,6)	0	0
Endokrine Erkrankungen	138 (32,6)	26 (6,1)	0	114 (27,4)	1 (0,2)	0
Hypothyreose	79 (18,7)	2 (0,5)	0	109 (26,2)	1 (0,2)	0
Hyperthyroidismus	48 (11,3)	0	0	14 (3,4)	0	0
Nebenniereninsuffizienz	24 (5,7)	10 (2,4)	0	0	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	89 (21,0)	4 (0,9)	1 (0,2)	65 (15,6)	3 (0,7)	0
Schlaflosigkeit	48 (11,3)	1 (0,2)	0	25 (6,0)	1 (0,2)	0
Angst	23 (5,4)	1 (0,2)	0	17 (4,1)	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (21,3)	27 (6,4)	0	165 (39,7)	63 (15,1)	0
Anämie	68 (16,1)	18 (4,3)	0	99 (23,8)	30 (7,2)	0
Thrombozytopenie	8 (1,9)	2 (0,5)	0	73 (17,5)	18 (4,3)	0
Neutropenie	4 (0,9)	1 (0,2)	0	47 (11,3)	21 (5,0)	0
Leukopenie	1 (0,2)	0	0	22 (5,3)	3 (0,7)	0
Gefäßerkrankungen	93 (22,0)	20 (4,7)	1 (0,2)	187 (45,0)	75 (18,0)	0
Hypertonie	44 (10,4)	13 (3,1)	0	165 (39,7)	69 (16,6)	0
Augenerkrankungen	81 (19,1)	1 (0,2)	0	57 (13,7)	2 (0,5)	0
Sehen verschwommen	23 (5,4)	0	0	6 (1,4)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	80 (18,9)	16 (3,8)	0	78 (18,8)	19 (4,6)	0
Hämaturie	10 (2,4)	1 (0,2)	0	24 (5,8)	5 (1,2)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	43 (10,2)	26 (6,1)	6 (1,4)	58 (13,9)	21 (5,0)	11 (2,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	24 (5,7)	14 (3,3)	6 (1,4)	31 (7,5)	15 (3,6)	11 (2,6)

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-110: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	330 (99,1)	219 (65,8)	8 (2,4)	326 (99,1)	249 (75,7)	11 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	248 (74,5)	32 (9,6)	0	287 (87,2)	61 (18,5)	1 (0,3)
Ermüdung	146 (43,8)	20 (6,0)	0	169 (51,4)	32 (9,7)	0
Fieber	80 (24,0)	2 (0,6)	0	56 (17,0)	3 (0,9)	0
Asthenie	57 (17,1)	9 (2,7)	0	59 (17,9)	10 (3,0)	0
Ödem peripher	45 (13,5)	1 (0,3)	0	43 (13,1)	1 (0,3)	0
Grippeähnliche Erkrankung	34 (10,2)	2 (0,6)	0	17 (5,2)	1 (0,3)	0
Schmerz	18 (5,4)	1 (0,3)	0	26 (7,9)	1 (0,3)	0
Schüttelfrost	17 (5,1)	0	0	23 (7,0)	0	0
Brustkorbschmerz	18 (5,4)	0	0	21 (6,4)	1 (0,3)	0
Schleimhautentzündung	14 (4,2)	1 (0,3)	0	94 (28,6)	10 (3,0)	0
Unwohlsein	8 (2,4)	1 (0,3)	0	21 (6,4)	0	0
Ödem	4 (1,2)	0	0	18 (5,5)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238 (71,5)	39 (11,7)	0	287 (87,2)	59 (17,9)	0
Diarrhoe	127 (38,1)	15 (4,5)	0	193 (58,7)	22 (6,7)	0
Übelkeit	93 (27,9)	6 (1,8)	0	133 (40,4)	6 (1,8)	0
Erbrechen	61 (18,3)	2 (0,6)	0	96 (29,2)	8 (2,4)	0
Obstipation	55 (16,5)	0	0	58 (17,6)	0	0
Abdominalschmerz	49 (14,7)	6 (1,8)	0	66 (20,1)	6 (1,8)	0
Mundtrockenheit	19 (5,7)	0	0	19 (5,8)	0	0
Stomatitis	20 (6,0)	0	0	89 (27,1)	8 (2,4)	0
Schmerzen Oberbauch	16 (4,8)	0	0	23 (7,0)	1 (0,3)	0
Dyspepsie	12 (3,6)	0	0	66 (20,1)	1 (0,3)	0
Bauch aufgetrieben	7 (2,1)	0	0	17 (5,2)	0	0
Hämorrhoiden	8 (2,4)	0	0	17 (5,2)	0	0
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	7 (2,1)	1 (0,3)	0	35 (10,6)	0	0
Zahnschmerzen	5 (1,5)	0	0	18 (5,5)	1 (0,3)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Mundschmerzen	1 (0,3)	0	0	21 (6,4)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	216 (64,9)	18 (5,4)	0	242 (73,6)	36 (10,9)	0
Pruritus	126 (37,8)	3 (0,9)	0	38 (11,6)	0	0
Ausschlag	88 (26,4)	9 (2,7)	0	57 (17,3)	0	0
Ausschlag makulo-papulös	39 (11,7)	5 (1,5)	0	17 (5,2)	2 (0,6)	0
Trockene Haut	34 (10,2)	0	0	28 (8,5)	0	0
Erythem	18 (5,4)	0	0	7 (2,1)	0	0
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	7 (2,1)	1 (0,3)	0	148 (45,0)	25 (7,6)	0
Hautverfärbung	2 (0,6)	0	0	19 (5,8)	0	0
Änderungen der Haarfarbe	0	0	0	19 (5,8)	0	0
Gelbe Hautfarbe	0	0	0	31 (9,4)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	179 (53,8)	18 (5,4)	0	173 (52,6)	21 (6,4)	0
Arthralgie	84 (25,2)	3 (0,9)	0	54 (16,4)	1 (0,3)	0
Rückenschmerzen	57 (17,1)	6 (1,8)	0	55 (16,7)	5 (1,5)	0
Myalgie	51 (15,3)	3 (0,9)	0	23 (7,0)	0	0
Schmerz in einer Extremität	42 (12,6)	1 (0,3)	0	55 (16,7)	5 (1,5)	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	25 (7,5)	1 (0,3)	0	26 (7,9)	2 (0,6)	0
Muskelspasmen	21 (6,3)	0	0	21 (6,4)	3 (0,9)	0
Muskelschwäche	10 (3,0)	1 (0,3)	0	17 (5,2)	5 (1,5)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (51,7)	36 (10,8)	0	138 (41,9)	19 (5,8)	2 (0,6)
Nasopharyngitis	30 (9,0)	0	0	14 (4,3)	0	0
Infektion der oberen Atemwege	27 (8,1)	1 (0,3)	0	22 (6,7)	0	0
Harnwegsinfektion	24 (7,2)	3 (0,9)	0	16 (4,9)	2 (0,6)	0
Pneumonie	20 (6,0)	10 (3,0)	0	10 (3,0)	2 (0,6)	1 (0,3)
Influenza	17 (5,1)	1 (0,3)	0	5 (1,5)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	172 (51,7)	23 (6,9)	2 (0,6)	173 (52,6)	23 (7,0)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Husten	88 (26,4)	1 (0,3)	0	81 (24,6)	2 (0,6)	0
Dyspnoe	71 (21,3)	9 (2,7)	0	54 (16,4)	6 (1,8)	0
Pneumonitis	22 (6,6)	3 (0,9)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Schmerzen im Oropharynx	16 (4,8)	0	0	25 (7,6)	1 (0,3)	0
Dysphonie	13 (3,9)	0	0	20 (6,1)	0	0
Epistaxis	5 (1,5)	1 (0,3)	0	46 (14,0)	3 (0,9)	0
Untersuchungen	166 (49,8)	73 (21,9)	0	164 (49,8)	73 (22,2)	0
Lipase erhöht	61 (18,3)	39 (11,7)	0	40 (12,2)	24 (7,3)	0
Amylase erhöht	52 (15,6)	23 (6,9)	0	26 (7,9)	13 (4,0)	0
Alaninaminotransferase erhöht	47 (14,1)	17 (5,1)	0	33 (10,0)	5 (1,5)	0
Aspartataminotransferase erhöht	44 (13,2)	11 (3,3)	0	30 (9,1)	6 (1,8)	0
Kreatinin im Blut erhöht	45 (13,5)	2 (0,6)	0	34 (10,3)	2 (0,6)	0
Gewicht erniedrigt	31 (9,3)	0	0	30 (9,1)	0	0
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	22 (6,6)	5 (1,5)	0	11 (3,3)	1 (0,3)	0
Thyreotropin im Blut erhöht	8 (2,4)	0	0	18 (5,5)	0	0
Thrombozytenzahl vermindert	8 (2,4)	1 (0,3)	0	48 (14,6)	27 (8,2)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (1,5)	0	0	28 (8,5)	8 (2,4)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (0,9)	1 (0,3)	0	27 (8,2)	17 (5,2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162 (48,6)	53 (15,9)	0	153 (46,5)	39 (11,9)	0
Appetit vermindert	66 (19,8)	4 (1,2)	0	95 (28,9)	3 (0,9)	0
Hyperglykämie	34 (10,2)	14 (4,2)	0	16 (4,9)	3 (0,9)	0
Hyponaträmie	29 (8,7)	17 (5,1)	0	22 (6,7)	12 (3,6)	0
Hyperkalämie	28 (8,4)	8 (2,4)	0	18 (5,5)	5 (1,5)	0
Dehydratation	18 (5,4)	5 (1,5)	0	15 (4,6)	8 (2,4)	0
Hypomagnesiämie	13 (3,9)	1 (0,3)	0	17 (5,2)	4 (1,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	150 (45,0)	22 (6,6)	1 (0,3)	186 (56,5)	18 (5,5)	1 (0,3)
Kopfschmerz	68 (20,4)	3 (0,9)	0	74 (22,5)	4 (1,2)	0
Schwindelgefühl	38 (11,4)	1 (0,3)	0	38 (11,6)	0	0
Geschmacksstörung	22 (6,6)	0	0	109 (33,1)	1 (0,3)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Paraesthesie	22 (6,6)	1 (0,3)	0	15 (4,6)	0	0
Endokrine Erkrankungen	125 (37,5)	22 (6,6)	0	95 (28,9)	1 (0,3)	0
Hypothyreose	74 (22,2)	2 (0,6)	0	93 (28,3)	1 (0,3)	0
Hyperthyroidismus	43 (12,9)	0	0	8 (2,4)	0	0
Nebenniereninsuffizienz	22 (6,6)	8 (2,4)	0	0	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	73 (21,9)	3 (0,9)	1 (0,3)	51 (15,5)	2 (0,6)	0
Schlaflosigkeit	38 (11,4)	1 (0,3)	0	21 (6,4)	1 (0,3)	0
Angst	19 (5,7)	1 (0,3)	0	11 (3,3)	0	0
Gefäßerkrankungen	77 (23,1)	14 (4,2)	1 (0,3)	158 (48,0)	61 (18,5)	0
Hypertonie	35 (10,5)	9 (2,7)	0	145 (44,1)	58 (17,6)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (19,5)	14 (4,2)	0	123 (37,4)	44 (13,4)	0
Anämie	47 (14,1)	7 (2,1)	0	72 (21,9)	20 (6,1)	0
Thrombozytopenie	7 (2,1)	2 (0,6)	0	55 (16,7)	11 (3,3)	0
Neutropenie	4 (1,2)	1 (0,3)	0	37 (11,2)	17 (5,2)	0
Leukopenie	1 (0,3)	0	0	22 (6,7)	3 (0,9)	0
Augenerkrankungen	67 (20,1)	1 (0,3)	0	49 (14,9)	1 (0,3)	0
Sehen verschwommen	19 (5,7)	0	0	5 (1,5)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	61 (18,3)	10 (3,0)	0	59 (17,9)	15 (4,6)	0
Hämaturie	7 (2,1)	0	0	19 (5,8)	4 (1,2)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	26 (7,8)	15 (4,5)	2 (0,6)	40 (12,2)	15 (4,6)	5 (1,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (3,9)	7 (2,1)	2 (0,6)	18 (5,5)	9 (2,7)	5 (1,5)

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-111: Zusatzanalyse 5 - Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	90 (100,0)	63 (70,0)	6 (6,7)	87 (100,0)	69 (79,3)	7 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (71,1)	7 (7,8)	0	69 (79,3)	17 (19,5)	0
Übelkeit	30 (33,3)	2 (2,2)	0	36 (41,4)	1 (1,1)	0
Diarrhoe	29 (32,2)	2 (2,2)	0	31 (35,6)	3 (3,4)	0
Erbrechen	27 (30,0)	2 (2,2)	0	26 (29,9)	2 (2,3)	0
Obstipation	19 (21,1)	0	0	19 (21,8)	0	0
Abdominalschmerz	10 (11,1)	0	0	11 (12,6)	1 (1,1)	0
Schmerzen Oberbauch	6 (6,7)	1 (1,1)	0	3 (3,4)	1 (1,1)	0
Dyspepsie	6 (6,7)	0	0	12 (13,8)	0	0
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	3 (3,3)	0	0	6 (6,9)	0	0
Mundtrockenheit	2 (2,2)	0	0	5 (5,7)	0	0
Stomatitis	2 (2,2)	0	0	15 (17,2)	4 (4,6)	0
Mundschmerzen	1 (1,1)	0	0	8 (9,2)	0	0
Haemorrhoiden	0	0	0	6 (6,9)	0	0
Pankreatitis	0	0	0	5 (5,7)	2 (2,3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62 (68,9)	12 (13,3)	1 (1,1)	70 (80,5)	16 (18,4)	0
Ermüdung	34 (37,8)	8 (8,9)	0	42 (48,3)	8 (9,2)	0
Fieber	26 (28,9)	2 (2,2)	0	9 (10,3)	0	0
Ödem peripher	15 (16,7)	1 (1,1)	0	8 (9,2)	0	0
Asthenie	14 (15,6)	2 (2,2)	0	14 (16,1)	3 (3,4)	0
Schmerz	9 (10,0)	0	0	7 (8,0)	2 (2,3)	0
Schüttelfrost	8 (8,9)	0	0	4 (4,6)	0	0
Schleimhautentzündung	1 (1,1)	0	0	25 (28,7)	2 (2,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (58,9)	20 (22,2)	0	46 (52,9)	10 (11,5)	0
Appetit vermindert	28 (31,1)	3 (3,3)	0	27 (31,0)	1 (1,1)	0
Hyperglykämie	9 (10,0)	4 (4,4)	0	3 (3,4)	1 (1,1)	0
Hyperkalzämie	6 (6,7)	2 (2,2)	0	7 (8,0)	2 (2,3)	0
Hyperkaliämie	6 (6,7)	3 (3,3)	0	3 (3,4)	1 (1,1)	0
Dehydratation	4 (4,4)	2 (2,2)	0	5 (5,7)	1 (1,1)	0
Hyponaträmie	3 (3,3)	2 (2,2)	0	6 (6,9)	2 (2,3)	0

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypoalbuminämie	2 (2,2)	0	0	7 (8,0)	2 (2,3)	0
Hypomagnesiämie	2 (2,2)	0	0	7 (8,0)	0	0
Untersuchungen	47 (52,2)	16 (17,8)	0	37 (42,5)	15 (17,2)	0
Lipase erhöht	12 (13,3)	6 (6,7)	0	10 (11,5)	7 (8,0)	0
Aspartataminotransferase erhöht	11 (12,2)	3 (3,3)	0	5 (5,7)	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	12 (13,3)	0	0	8 (9,2)	3 (3,4)	0
Amylase erhöht	9 (10,0)	5 (5,6)	0	8 (9,2)	3 (3,4)	0
Alaninaminotransferase erhöht	6 (6,7)	3 (3,3)	0	4 (4,6)	0	0
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6 (6,7)	3 (3,3)	0	9 (10,3)	3 (3,4)	0
Gewicht erniedrigt	7 (7,8)	0	0	6 (6,9)	0	0
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,1)	0	0	10 (11,5)	2 (2,3)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (1,1)	0	0	6 (6,9)	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (51,1)	9 (10,0)	1 (1,1)	44 (50,6)	10 (11,5)	1 (1,1)
Husten	22 (24,4)	0	0	19 (21,8)	0	0
Dyspnoe	15 (16,7)	2 (2,2)	0	17 (19,5)	4 (4,6)	1 (1,1)
Schmerzen im Oropharynx	5 (5,6)	1 (1,1)	0	3 (3,4)	0	0
Pneumonitis	5 (5,6)	1 (1,1)	0	2 (2,3)	1 (1,1)	0
Pleuraerguss	2 (2,2)	1 (1,1)	0	7 (8,0)	5 (5,7)	0
Epistaxis	1 (1,1)	0	0	9 (10,3)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (46,7)	5 (5,6)	0	30 (34,5)	3 (3,4)	0
Arthralgie	16 (17,8)	2 (2,2)	0	6 (6,9)	0	0
Rückenschmerzen	14 (15,6)	2 (2,2)	0	15 (17,2)	2 (2,3)	0
Schmerz in einer Extremität	8 (8,9)	1 (1,1)	0	6 (6,9)	0	0
Muskelschwäche	6 (6,7)	0	0	2 (2,3)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	41 (45,6)	2 (2,2)	0	49 (56,3)	8 (9,2)	0
Pruritus	22 (24,4)	0	0	7 (8,0)	0	0
Ausschlag	16 (17,8)	0	0	8 (9,2)	0	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Trockene Haut	10 (11,1)	0	0	10 (11,5)	0	0
Ausschlag makulo-papulös	5 (5,6)	2 (2,2)	0	2 (2,3)	0	0
Änderungen der Haarfarbe	0	0	0	5 (5,7)	0	0
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	0	0	0	20 (23,0)	7 (8,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (42,2)	12 (13,3)	0	36 (41,4)	10 (11,5)	0
Nasopharyngitis	10 (11,1)	0	0	3 (3,4)	0	0
Infektion der oberen Atemwege	3 (3,3)	0	0	5 (5,7)	0	0
Bronchitis	9 (10,0)	1 (1,1)	0	2 (2,3)	0	0
Harnwegsinfektion	6 (6,7)	2 (2,2)	0	2 (2,3)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	36 (40,0)	6 (6,7)	0	43 (49,4)	3 (3,4)	0
Schwindelgefühl	9 (10,0)	0	0	8 (9,2)	0	0
Geschmacksstörung	7 (7,8)	0	0	24 (27,6)	0	0
Kopfschmerz	7 (7,8)	1 (1,1)	0	13 (14,9)	1 (1,1)	0
Paraesthesie	5 (5,6)	1 (1,1)	0	4 (4,6)	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (27,8)	13 (14,4)	0	42 (48,3)	19 (21,8)	0
Anämie	21 (23,3)	11 (12,2)	0	27 (31,0)	10 (11,5)	0
Thrombozytopenie	1 (1,1)	0	0	18 (20,7)	7 (8,0)	0
Neutropenie	0	0	0	10 (11,5)	4 (4,6)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (21,1)	6 (6,7)	0	19 (21,8)	4 (4,6)	0
Akute Nierenschädigung	5 (5,6)	3 (3,3)	0	5 (5,7)	1 (1,1)	0
Hämaturie	3 (3,3)	1 (1,1)	0	5 (5,7)	1 (1,1)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (20,0)	1 (1,1)	0	10 (11,5)	4 (4,6)	0
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (5,6)	0	0	0	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	17 (18,9)	11 (12,2)	4 (4,4)	18 (20,7)	6 (6,9)	6 (6,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	11 (12,2)	7 (7,8)	4 (4,4)	13 (14,9)	6 (6,9)	6 (6,9)

SOC (%) **PT (%)[(1)]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Psychiatrische Erkrankungen	16 (17,8)	1 (1,1)	0	14 (16,1)	1 (1,1)	0
Schlaflosigkeit	10 (11,1)	0	0	4 (4,6)	0	0
Verwirrtheitszustand	5 (5,6)	1 (1,1)	0	0	0	0
Angst	4 (4,4)	0	0	6 (6,9)	0	0
Depression	2 (2,2)	0	0	5 (5,7)	1 (1,1)	0
Gefäßerkrankungen	16 (17,8)	6 (6,7)	0	29 (33,3)	14 (16,1)	0
Hypertonie	9 (10,0)	4 (4,4)	0	20 (23,0)	11 (12,6)	0
Endokrine Erkrankungen	13 (14,4)	4 (4,4)	0	19 (21,8)	0	0
Hyperthyroidismus	5 (5,6)	0	0	6 (6,9)	0	0
Hypothyreose	5 (5,6)	0	0	16 (18,4)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (10,0)	3 (3,3)	0	2 (2,3)	0	0
Vertigo	5 (5,6)	3,3)	0	0	0	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-112: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

SOC (%) **PT (%)[(1)]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	238 (56,3)	179 (42,3)	14 (3,3)	192 (46,2)	147 (35,3)	18 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (10,9)	41 (9,7)	0	26 (6,3)	20 (4,8)	2 (0,5)
Pneumonie	12 (2,8)	11 (2,6)	0	5 (1,2)	3 (0,7)	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	6 (1,4)	4 (0,9)	0	0	0	0
Sepsis	6 (1,4)	6 (1,4)	0	6 (1,4)	3 (0,7)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (10,2)	27 (6,4)	0	37 (8,9)	33 (7,9)	0
Diarrhoe	15 (3,5)	7 (1,7)	0	2 (0,5)	2 (0,5)	0
Kolitis	6 (1,4)	6 (1,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
Abdominalschmerz	5 (1,2)	2 (0,5)	0	4 (1,0)	3 (0,7)	0
Pankreatitis	2 (0,5)	1 (0,2)	0	5 (1,2)	4 (1,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (9,2)	18 (4,3)	3 (0,7)	33 (7,9)	20 (4,8)	1 (0,2)
Pneumonitis	12 (2,8)	4 (0,9)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Dyspnoe	8 (1,9)	6 (1,4)	0	9 (2,2)	5 (1,2)	1 (0,2)
Pleuraerguss	7 (1,7)	5 (1,2)	0	10 (2,4)	9 (2,2)	0
Endokrine Erkrankungen	31 (7,3)	21 (5,0)	0	1 (0,2)	0	0
Hypophysitis	11 (2,6)	9 (2,1)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	7 (1,7)	7 (1,7)	0	0	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	34 (8,0)	25 (5,9)	6 (1,4)	40 (9,6)	19 (4,6)	11 (2,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	20 (4,7)	12 (2,8)	6 (1,4)	30 (7,2)	15 (3,6)	11 (2,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (6,6)	24 (5,7)	0	18 (4,3)	17 (4,1)	0
Dehydratation	6 (1,4)	5 (1,2)	0	7 (1,7)	7 (1,7)	0
Hyponaträmie	6 (1,4)	6 (1,4)	0	4 (1,0)	4 (1,0)	0
Hyperglykämie	6 (1,4)	6 (1,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (5,7)	11 (2,6)	1 (0,2)	22 (5,3)	13 (3,1)	1 (0,2)
Fieber	12 (2,8)	2 (0,5)	0	6 (1,4)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (3,5)	8 (1,9)	0	22 (5,3)	16 (3,8)	0
Akute Nierenschädigung	6 (1,4)	4 (0,9)	0	8 (1,9)	6 (1,4)	0
Hämaturie	1 (0,2)	1 (0,2)	0	8 (1,9)	5 (1,2)	0
Untersuchungen	15 (3,5)	9 (2,1)	0	10 (2,4)	8 (1,9)	0
Alaninaminotransferase erhöht	6 (1,4)	6 (1,4)	0	0	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	6 (1,4)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	8 (1,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	0
Verwirrtheitszustand	6 (1,4)	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (1,7)	6 (1,4)	0	9 (2,2)	6 (1,4)	0
Anämie	6 (1,4)	5 (1,2)	0	7 (1,7)	6 (1,4)	0

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab** **N = 423**	**Sunitinib** **N = 416**
CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.		

Tabelle 4-113: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a)

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab** **N = 333**			**Sunitinib** **N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	182 (54,7)	139 (41,7)	8 (2,4)	138 (41,9)	109 (33,1)	11 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (10,8)	31 (9,3)	0	17 (5,2)	13 (4,0)	2 (0,6)
Pneumonie	10 (3,0)	9 (2,7)	0	3 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Harnwegsinfektion	5 (1,5)	3 (0,9)	0	0	0	0
Sepsis	4 (1,2)	4 (1,2)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (10,2)	23 (6,9)	0	25 (7,5)	22 (6,7)	0
Diarrhoe	11 (3,3)	7 (2,1)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Kolitis	6 (1,8)	6 (1,8)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Abdominalschmerz	4 (1,2)	2 (0,6)	0	4 (1,2)	3 (0,9)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (9,3)	14 (4,2)	2 (0,6)	16 (4,9)	12 (3,6)	0
Pneumonitis	11 (3,3)	3 (0,9)	0	0	0	0
Dyspnoe	7 (2,1)	5 (1,5)	0	5 (1,5)	4 (1,2)	0
Pleuraerguss	7 (2,1)	5 (1,5)	0	4 (1,2)	4 (1,2)	0
Endokrine Erkrankungen	28 (8,4)	18 (5,4)	0	1 (0,3)	0	0
Hypophysitis	11 (3,3)	9 (2,7)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	5 (1,5)	5 (1,5)	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (6,0)	17 (5,1)	0	14 (4,3)	13 (4,0)	0
Hyponaträmie	6 (1,8)	6 (1,8)	0	4 (1,2)	4 (1,2)	0
Hyperglykämie	5 (1,5)	5 (1,5)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Dehydratation	3 (0,9)	3 (0,9)	0	6 (1,8)	6 (1,8)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	19 (5,7)	14 (4,2)	2 (0,6)	26 (7,9)	13 (4,0)	5 (1,5)

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
(einschl, Zysten und Polypen)						
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (3,0)	6 (1,8)	2 (0,6)	17 (5,2)	9 (2,7)	5 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,5)	7 (2,1)	0	17 (5,2)	9 (2,7)	1 (0,3)
Fieber	7 (2,1)	0	0	5 (1,5)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,6)	6 (1,8)	0	17 (5,2)	12 (3,6)	0
Akute Nierenschädigung	5 (1,5)	3 (0,9)	0	6 (1,8)	5 (1,5)	0
Hämaturie	0	0	0	7 (2,1)	4 (1,2)	0
Untersuchungen	10 (3,0)	7 (2,1)	0	9 (2,7)	8 (2,4)	0
Alaninaminotransferase erhöht	5 (1,5)	5 (1,5)	0	0	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	4 (1,2)	1 (0,3)	0	0	0	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	0	0	4 (1,2)	4 (1,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,5)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Verwirrtheitszustand	4 (1,2)	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,9)	2 (0,6)	0	8 (2,4)	6 (1,8)	0
Anämie	2 (0,6)	1 (0,3)	0	6 (1,8)	6 (1,8)	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-114: Zusatzanalyse 6 - Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b)

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	56 (62,2)	40 (44,4)	6 (6,7)	54 (62,1)	38 (43,7)	7 (8,0)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	15 (16,7)	11 (12,2)	4 (4,4)	14 (16,1)	6 (6,9)	6 (6,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (11,1)	6 (6,7)	4 (4,4)	13 (14,9)	6 (6,9)	6 (6,9)
Metastasen im Zentralnervensystem	2 (2,2)	2 (2,2)	0	0	0	0
Nierenzellkarzinom	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Adenokarzinom des Dünndarms	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Tumorschmerzen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Krebsschmerzen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (11,1)	10 (11,1)	0	9 (10,3)	7 (8,0)	0
Pneumonie	2 (2,2)	2 (2,2)	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Sepsis	2 (2,2)	2 (2,2)	0	4 (4,6)	2 (2,3)	0
Bronchitis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Zellulitis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Divertikulitis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Pulmonale Sepsis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Septischer Schock	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Weichteilinfektion	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Harnwegsinfektion	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Urosepsis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Virusinfektion	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Infektion der unteren Atemwege	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Lungeninfektion	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Peritonsillarabszess	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,0)	4 (4,4)	0	12 (13,8)	11 (12,6)	0
Diarrhoe	4 (4,4)	0	0	0	0	0
Erbrechen	3 (3,3)	2 (2,2)	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Übelkeit	2 (2,2)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Abdominalschmerz	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Duodenalobstruktion	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Gastrointestinalblutung	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Schmerzen Oberbauch	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Divertikelperforation	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Magenblutung	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Gastritis	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Dickdarmperforation	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Pankreatitis	0	0	0	3 (3,4)	2 (2,3)	0
Dünndarmobstruktion	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Stomatitis	0	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,0)	4 (4,4)	1 (1,1)	5 (5,7)	4 (4,6)	0
Fieber	5 (5,6)	2 (2,2)	0	1 (1,1)	0	0
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Brustkorbschmerzen	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Ödem peripher	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Asthenie	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Schmerz	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (8,9)	7 (7,8)	0	4 (4,6)	4 (4,6)	0
Dehydratation	3 (3,3)	2 (2,2)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Hyperkalzämie	2 (2,2)	2 (2,2)	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Azidose	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Diabetische Ketoazidose	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hyperglykämie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hypokaliämie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hypoglykämie	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	8 (8,9)	5 (5,6)	0	4 (4,6)	2 (2,3)	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Periphere motorische Neuropathie	2 (2,2)	0	0	0	0	0
Aphasie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hirnödem	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hirnblutung	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Hirninfarkt	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Enzephalopathie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Kopfschmerz	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Paraesthesie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Somnolenz	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Thekalsackkompression	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Gesichtsfelddefekt	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (8,9)	4 (4,4)	1 (1,1)	17 (19,5)	8 (9,2)	1 (1,1)
Lungenembolie	2 (2,2)	1 (1,1)	0	0	0	0
Lungenblutung	2 (2,2)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0	0	0
Bronchiale Obstruktion	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Husten	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Dyspnoe	1 (1,1)	1 (1,1)	0	4 (4,6)	1 (1,1)	1 (1,1)
Pneumonitis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Epistaxis	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Hydrothorax	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Kehlkopfödem	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Orthopnoe	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Pleuraerguss	0	0	0	6 (6,9)	5 (5,7)	0
Refluxlaryngitis	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Herzerkrankungen	5 (5,6)	3 (3,3)	2 (2,2)	2 (2,3)	1 (1,1)	0
Herzstillstand	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0
Herz- und Atemstillstand	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Kardiopulmonales Versagen	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0	0	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Kardiovaskuläre Erkrankung	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Rechtsherzinsuffizienz	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Tachykardie	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Untersuchungen	5 (5,6)	2 (2,2)	0	1 (1,1)	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	2 (2,2)	0	0	1 (1,1)	0	0
Transaminasen erhöht	2 (2,2)	1 (1,1)	0	0	0	0
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (4,4)	4 (4,4)	0	1 (1,1)	0	0
Anämie	4 (4,4)	4 (4,4)	0	1 (1,1)	0	0
Endokrine Erkrankungen	3 (3,3)	3 (3,3)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	2 (2,2)	2 (2,2)	0	0	0	0
Nebennierenrinden-insuffizienz akut	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Nebennierenrinden-insuffizienz sekundär	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (3,3)	2 (2,2)	0	3 (3,4)	2 (2,3)	0
Arthralgie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Fistel	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Pathologische Fraktur	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Rückenschmerzen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Nackenschmerzen	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Osteonekrose des Kiefers	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Psychiatrische Erkrankungen	3 (3,3)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Verwirrtheitszustand	2 (2,2)	0	0	0	0	0
Delirium	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Depression	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (3,3)	2 (2,2)	0	5 (5,7)	4 (4,6)	0

SOC (%) **PT (%)[(1)]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Akute Nierenschädigung	1 (1,1)	1 (1,1)	0	2 (2,3)	1 (1,1)	0
Hämaturie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Nephritis	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Harnretention	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Nierenversagen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Nierenfunktions-beeinträchtigung	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (2,2)	2 (2,2)	0	0	0	0
Vertigo	2 (2,2)	2 (2,2)	0	0	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)	0	0	3 (3,4)	2 (2,3)	0
Wunde	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Oberschenkelfraktur	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Fraktur der Hüfte	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Humerusfraktur	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Blutung subkutan	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Soziale Umstände	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Immobil	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Gefäßerkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	3 (3,4)	1 (1,1)	0
Hypotonie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0	0
Tiefe Beinvenenthrombose	0	0	0	2 (2,3)	1 (1,1)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Gallenkolik	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Gallenblasenobstruktion	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-115: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Gesamtpopulation)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**			**Sunitinib N = 416**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	130 (30,7)	94 (22,2)	5 (1,2)	99 (23,8)	64 (15,4)	8 (1,9)
Untersuchungen	19 (4,5)	15 (3,5)	0	7 (1,7)	4 (1,0)	0
Alaninaminotransferase erhöht	10 (2,4)	9 (2,1)	0	2 (0,5)	2 (0,5)	0
Aspartataminotransferase erhöht	6 (1,4)	6 (1,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (4,3)	13 (3,1)	0	19 (4,6)	14 (3,4)	0
Diarrhoe	11 (2,6)	7 (1,7)	0	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Kolitis	5 (1,2)	5 (1,2)	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (3,8)	6 (1,4)	2 (0,5)	9 (2,2)	6 (1,4)	1 (0,2)
Pneumonitis	8 (1,9)	3 (0,7)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	17 (4,0)	12 (2,8)	1 (0,2)	19 (4,6)	12 (2,9)	2 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (3,1)	8 (1,9)	1 (0,2)	12 (2,9)	7 (1,7)	2 (0,5)
Endokrine Erkrankungen	11 (2,6)	10 (2,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Hypophysitis	7 (1,7)	6 (1,4)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	5 (1,2)	5 (1,2)	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,9)	2 (0,5)	0	13 (3,1)	8 (1,9)	0
Ermüdung	2 (0,5)	1 (0,2)	0	6 (1,4)	2 (0,5)	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-116: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation a)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**			**Sunitinib N = 329**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	102 (30,6)	74 (22,2)	3 (0,9)	72 (21,9)	45 (13,7)	6 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,5)	13 (3,9)	0	12 (3,6)	8 (2,4)	0
Diarrhoe	8 (2,4)	7 (2,1)	0	3 (0,9)	1 (0,3)	0
Kolitis	5 (1,5)	5 (1,5)	0	0	0	0
Untersuchungen	15 (4,5)	13 (3,9)	0	6 (1,8)	4 (1,2)	0
Alaninaminotransferase erhöht	9 (2,7)	8 (2,4)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Aspartataminotransferase erhöht	5 (1,5)	5 (1,5)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,9)	4 (1,2)	1 (0,3)	4 (1,2)	3 (0,9)	0
Pneumonitis	7 (2,1)	2 (0,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Endokrine Erkrankungen	10 (3,0)	9 (2,7)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Hypophysitis	6 (1,8)	6 (1,8)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,2)	4 (1,2)	0	0	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	9 (2,7)	5 (1,5)	0	14 (4,3)	9 (2,7)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	7 (2,1)	3 (0,9)	0	9 (2,7)	5 (1,5)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	1 (0,3)	0	10 (3,0)	5 (1,5)	0
Ermüdung	2 (0,6)	1 (0,3)	0	5 (1,5)	1 (0,3)	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-117: Zusatzanalyse 7 - Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach CTC-Schweregrad aus CA209-214 (Teilpopulation b)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	28 (31,1)	20 (22,2)	2 (2,2)	27 (31,0)	19 (21,8)	2 (2,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	8 (8,9)	7 (7,8)	1 (1,1)	5 (5,7)	3 (3,4)	1 (1,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	6 (6,7)	5 (5,6)	1 (1,1)	3 (3,4)	2 (2,3)	1 (1,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Tumorschmerzen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Krebsschmerzen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Untersuchungen	4 (4,4)	2 (2,2)	0	1 (1,1)	0	0
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Bilirubin im Blut erhöht	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	0	0
Leberenzym erhöht	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (4,4)	3 (3,3)	0	0	0	0
Hirnblutung	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Hirninfarkt	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Enzephalopathie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Paraesthesie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,3)	2 (2,2)	1 (1,1)	5 (5,7)	3 (3,4)	1 (1,1)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0	0	0
Pneumonitis	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Lungenblutung	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Dyspnoe	0	0	0	2 (2,3)	1 (1,1)	1 (1,1)
Nasenseptumperforation	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Pleuraerguss	0	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Herzerkrankungen	3 (3,3)	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Herzstillstand	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0
Herz- und Atemstillstand	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Rechtsherzinsuffizienz	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,3)	0	0	7 (8,0)	6 (6,9)	0
Diarrhoe	3 (3,3)	0	0	0	0	0
Übelkeit	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erbrechen	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Divertikelperforation	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Magenblutung	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Gastrointestinalblutung	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Pankreatitis	0	0	0	2 (2,3)	1 (1,1)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,2)	1 (1,1)	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Bronchitis	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Pneumonie	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Sepsis	0	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	0	0
Knochenmarksversagen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Thrombozytopenie	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Endokrine Erkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Hypophysitis	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,1)	1 (1,1)	0	3 (3,4)	3 (3,4)	0
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,1)	1 (1,1)	0	2 (2,3)	2 (2,3)	0

SOC (%) **PT (%)**[1]	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**			**Sunitinib N = 87**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Ermüdung	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Azidose	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Diabetische Ketoazidose	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	0	0
Dehydratation	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	0	0
Nephritis	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Akute Nierenschädigung	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Augenerkrankungen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Blepharitis	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Depression	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	0

CTC = *Common Terminology Criteria*; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (*Preferred Term*); SOC = Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.