

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kispplx[®])

Modul 4 C

In Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC), nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	27
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	53
4.2.5.3 Meta-Analysen	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	93
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	94
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT	97
4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT	103

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Verträglichkeit - RCT	112
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	151
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	157
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)	162
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte	165
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	217
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	218
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	218
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	218
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	218
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	220
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	224
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	226
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	228
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	229
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	243
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	245
4.3.2.1.3.1	Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT.....	245
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	265
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	265
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	266
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	266
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	267
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	268
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	269
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	269
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	270
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	271
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	272
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	273
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	275
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	275
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	285
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	286
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	287

4.3.2.3.3.2	Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen	300
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen	324
4.3.2.3.3.6	Endpunkt European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L) – weitere Untersuchungen.....	341
4.3.2.3.3.7	Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	350
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	367
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	368
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	368
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	368
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	372
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	377
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	377
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	377
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	378
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	378
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	378
4.6	Referenzliste.....	380
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		389
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		400
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		405
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		409
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		558
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		571
Anhang 4-G : Zusatzanalysen		590

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus	29
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Cabozantinib für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus	30
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene	31
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	40
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus	42
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Cabozantinib für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus	43
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Nivolumab für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus.....	44
Tabelle 4-8: Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline	54
Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen der Studie 205.....	66
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 205 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts OS	97

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015)	101
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts PFS.....	104
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-25: Ergebnisse für PFS (IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	109
Tabelle 4-27: Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	111
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	113
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-31: Zusammenfassung Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	116
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	119
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	123
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	137
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	139

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	141
Tabelle 4-39: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	142
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	143
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	145
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	147
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	148
Tabelle 4-44: Anzahl der Patienten mit CSE nach Schweregrad nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	149
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	153
Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie 205 und Subgruppenmerkmale	154
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)	162
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	165
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	168
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	172
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	175
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC	

„Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	177
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Bauchschmerz“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	178
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Appetitmangel“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	180
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	182
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	183
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	185
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Hypothyreoidismus“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	187
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	188
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	190
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	192
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015) ...	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	198
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC	

„Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	200
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	201
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	203
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	205
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	207
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	208
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	211
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	214
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Proteinurie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	216
Tabelle 4-74: Übersicht der eingeschlossenen Studie 205.....	217
Tabelle 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich	219
Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich .	220
Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich	224
Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich	226

Tabelle 4-79: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich	228
Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	243
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	245
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	245
Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche.....	247
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-88: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-89: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT mit der ZVT Cabozantinib	249
Tabelle 4-90: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche.....	250
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	251
Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts PFS aus RCT für indirekte Vergleiche ...	251
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche	254
Tabelle 4-94: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-95: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT mit der ZVT Cabozantinib	255
Tabelle 4-96: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-97: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-98: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT mit der ZVT Cabozantinib	257
Tabelle 4-99: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT für indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	258
Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche	259
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	260

Tabelle 4-103: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-104: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT mit der ZVT Cabozantinib	263
Tabelle 4-105: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT für indirekte Vergleiche	264
Tabelle 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien	266
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	267
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	268
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-115: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 218 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-119: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	286
Tabelle 4-121: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen	287
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen	289

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR nach 24 Wochen (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR zum Behandlungsende (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS	294
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-131: Rücklaufquoten des FKSI-DRS aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline des FKSI-DRS Total Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 und 4 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	300
Tabelle 4-135: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	301
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-137: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im	

Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-141: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	325
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	326
Tabelle 4-143: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	326
Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	339
Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-3L	341
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-3L aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-149: Rücklaufquoten des EQ-5D-3L aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline des EQ-5D Index und auf der EQ-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte und auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte und auf der EQ-VAS um 7 und 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-153: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	350
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	351
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt UE (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	351

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	357
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Tabelle 4-162: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	359
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt CSE aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	362
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt schwere CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4-167: Anzahl der Patienten mit CSE nach Schweregrad nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4-168: Übersicht der eingeschlossenen Studien	368
Tabelle 4-169: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene	375
Tabelle 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	377
Tabelle 4-171: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205	558
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205	572

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	76
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich	77
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	98
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 10.12.2014).....	99
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	100
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	117
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	117
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	118
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	118
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	121
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	122
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	122
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	123

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Bauchschmerz“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	127
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Appetitmangel“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	127
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	128
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	129
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	129
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Hypothyreoidismus“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	130
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	131
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	131
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Gewichtsabnahme“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	132
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	133
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	135
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	136
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	138

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	140
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	144
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Hypertonie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	146
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	161
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	161
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 13.06.2014).....	164
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 13.06.2014).....	164
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	167
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	168
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT(Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	171
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	171
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe Hämoglobinwert: ≤ 13 g/dL für Männer bzw. $\leq 11,5$ g/dL für Frauen, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015).....	174
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe Hämoglobinwert: > 13 g/dL für Männer bzw.	

> 11,5 g/dL für Frauen, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	174
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Serumkalzium: < 10 mg/dL, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	194
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Serumkalzium: ≥ 10 mg/dL, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	194
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	195
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	196
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	213
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)	213
Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich	221
Abbildung 4-48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Cabozantinib) für den adjustierten indirekten Vergleich	222
Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Nivolumab) für den adjustierten indirekten Vergleich	223
Abbildung 4-50: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher	246
Abbildung 4-51: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher	251
Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher	258
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IIR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 4 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung/Fatigue) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	304
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	310
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle	

Probleme) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung/Fatigue) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	315
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	322
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion)	

um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	331
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	332
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	333
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	344
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	347
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf der EQ-VAS um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophile Count (Absolute Zahl der Neutrophilen)
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
bzw.	Beziehungsweise
CBR	Clinical Benefit Rate
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CRF	Case Record Form
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	Disease Control Rate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EbM	Evidence based Medicine
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
engl.	Englisch
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IIR	Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung)
IND	Investigational New Drug
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
IxRS	Interaktives Voice und Web Response System
KDR	Kinase Insert Domain Receptor
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
mRCC	metastatic Renal Cell Carcinoma (metastasiertes Nierenzellkarzinom)
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximum Tolerated Dose

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
N	Number (Anzahl)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not estimable (nicht berechenbar)
NMH	Niedermolekulares Heparin
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung)
PVC	Polyvinylchlorid
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial/s (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RF	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDR	Stable Disease Rate
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Classes (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of the Normal (oberer Normwert)
USA	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020).

Eisai reichte am 29.09.2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim G-BA ein. Mit Beschluss vom 16.03.2017 sprach der G-BA Lenvatinib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zu und befristete den Beschluss bis zum 31.12.2020 (G-BA 2017).

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Datenquelle

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar. Die Wiedereinreichung erfolgt unter Anwendung einer neu festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – „Nivolumab oder Cabozantinib“ (G-BA 2020a) – die die bisherige ZVT „Everolimus“, gegenüber welcher der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren einen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus anerkannt hat, ersetzt. Daher werden keine neuen Daten gegenüber der mittlerweile nicht mehr zur Standardbehandlung zählenden vormaligen ZVT im Dossier dargestellt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie 205 und der METEOR Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkompator wurde Everolimus gewählt, da sowohl die Studie 205 als auch die METEOR Studie einen Everolimus Kontrollarm aufweisen.

Die Studie 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Es ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie, in der Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung untersucht wurde. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Lenvatinib und Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem,

fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, beruht auf der Studie 205. Dies wird auch durch den Stellenwert der Wirkstoffkombination in aktuellen Leitlinien reflektiert, sodass heute eher Lenvatinib in Kombination mit Everolimus eingesetzt werden sollte als Everolimus als Monotherapie.

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor.

Ein-/ Ausschlusskriterien für die Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg), oral, o.d.	A2	Lenvatinib + Everolimus in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
o.d.: einmal täglich (once daily); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Cabozantinib für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Cabozantinib in zugelassener Dosierung	A2	Andere Wirkstoffe oder Cabozantinib in nicht zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts bzw. auf Basis von Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib bewertet. Brückenkomparator ist Everolimus. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (overall survival, OS) und Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Verträglichkeit. Für patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Endpunkte aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt		
Mortalität		kein Zusatznutzen belegt
OS	HR: 0,84 [0,50; 1,43]	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR: 0,87 [0,48; 1,56]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
SUE	HR: 1,48 [0,79; 2,75]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,76; 2,20]	
Therapieabbruch wegen UE	HR: 2,28 [0,82; 6,32]	
PT Anaemie	HR: 1,90 [0,76; 4,74]	
PT Diarrhoe	HR: 1,01 [0,54; 1,86]	
PT Hypertonie	HR: 0,83 [0,29; 2,41]	
PT Pneumonitis	HR: NE [NE; NE]	
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	HR: 0,20 [0,03; 1,19]	

Endpunktkategorie	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR: 0,72 [0,41; 1,25]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,55 [0,68; 3,53]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,71 [0,45; 1,12]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 1,55 [0,60; 3,98]	
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,00 [0,50; 7,95]	
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,08 [0,23; 18,64]	
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,48 [0,16; 13, 22]	
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus		

Mortalität

In der Studie 205 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus beim Wirksamkeitsendpunkt OS. Für die beiden späteren und damit reiferen Datenschnitte (10.12.2014 und 31.07.2015) ergab sich ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von 10 Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von 10 Monaten wurde damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen. Die mediane Überlebenszeit betrug in Studie 205 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus 25,5 Monate. Eine ähnliche mediane Überlebenszeit wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 21,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit für die Kombination Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg wurde bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Allerdings betrug die untere Grenze des 95 %-KI 23,8 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter OS-Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Im adjustierten indirekten Vergleich des Datenschnitts vom 31.07.2015 für Studie 205 und dem Datenschnitt vom 02.10.2016 für die METEOR Studie ergibt sich ein HR von 0,84 (95 %-KI [0,50; 1,43]).

Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, dem sekundären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Morbidität

In Studie 205 konnte für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS gezeigt werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Das mediane PFS lag im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]). Ein ähnliches medianes PFS wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Das mediane PFS gemessen auf Basis der IIR betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 10,9 Monate und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg 13,5 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich für Cabozantinib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Everolimus. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber von Cabozantinib mit einer HR von 0,87 (95 %-KI [0,48; 1,56]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung, dem primären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Daten aus Studie 205 und der METEOR Studie kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit auf Basis der Studie 205 und der METEOR Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Cabozantinib Nachteile gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se (SUE), Unerwünschte/s Ereignis/se (UE), die zum Therapieabbruch führten, und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 keine signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib. In den Einzel-UE fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib feststellen.

Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib ergibt sich daher im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Es wurden numerische Vorteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim Gesamtüberleben und beim progressionsfreien Überleben, den primären und sekundären Endpunkten der beiden Zulassungsstudien, aufgezeigt.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Cabozantinib somit weder ein quantifizierbarer Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: kein Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020).

Eisai reichte am 29.09.2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim G-BA ein. Mit Beschluss vom 16.03.2017 sprach der G-BA Lenvatinib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zu und befristete den Beschluss bis zum 31.12.2020 (G-BA 2017).

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar. Die Wiedereinreichung erfolgt unter Anwendung einer neu festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) - „Nivolumab oder Cabozantinib“ (G-BA 2020a) – die die bisherige ZVT „Everolimus“, gegenüber welcher der G-BA im ersten Verfahren einen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus anerkannt hat, ersetzt. Daher werden keine neuen Daten gegenüber der mittlerweile nicht mehr zur Standardbehandlung zählenden vormaligen ZVT im Dossier dargestellt.

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Lenvatinib ist gemäß Fachinformation angezeigt „in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, die bereits eine systemische, gegen den VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Ein fortgeschrittenes RCC beschreibt eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist (IQWiG 2016a). Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes RCC nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC einzuordnen ist (siehe auch Modul 3.2.4).

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention ist Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (fibroblast growth factor, FGF) und des Rezeptors PDGFR α des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (platelet-derived growth factor, PDGF) sowie der Rezeptoren Tyrosinkinase KIT (cKIT) und RET (rearranged during transfection) (für GDNF-Liganden) hemmt.

Lenvatinib ist der erste Wirkstoff, der gleichzeitig sowohl die Tätigkeit der Rezeptor-Tyrosinkinase des VEGF als auch des FGF hemmt.

Der Wirkmechanismus von Lenvatinib ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Der Nachweis des Nutzens von Lenvatinib als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Monotherapie mit Everolimus basierend auf den Ergebnissen der Studie E7080-G000-205 (nachfolgend Studie 205).

Der Nachweis des Zusatznutzens wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der vom G-BA für die Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus festgelegten ZVT Cabozantinib (G-BA 2020a) über den Brückenkompator Everolimus erbracht.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJV 2019).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus erfolgt anhand der pivotalen randomisierten, kontrollierten Studie (randomised, controlled trial, RCT) der Phase 1b/2 (Studie 205) und des RCT der Phase 3 zur ZVT Cabozantinib (METEOR). Supportiv wird die randomisierte offene Phase 2 Studie E7080-G000-218 (nachfolgend Studie 218) dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention,

Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-4, Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7).

Population

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.

Intervention

Die Intervention ist Lenvatinib (Kisplicx[®]), ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, der über einen neuartigen Bindungsmodus selektiv die Kinaseaktivität von VEGF-Rezeptoren sowie die Aktivität weiterer Tyrosinkinasen inhibiert, in Kombination mit Everolimus, einem selektiven mTOR-(mechanistic target of rapamycin (früher: mammalian target of rapamycin)) Inhibitor. Die Bewertung erfolgt gemäß Fachinformation in der zugelassenen Dosierung Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) und Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette) (Eisai GmbH 2020).

Vergleichstherapie

Die für die Ersteinreichung des Nutzendossiers von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bestimmte ZVT Everolimus, gegenüber der ein Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen wurde, wurde für die Wiedereinreichung vom G-BA aufgrund der Veränderungen des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse nicht mehr berücksichtigt. Neu festgelegt als ZVT sind: Nivolumab oder Cabozantinib.

Dementsprechend stellen Nivolumab oder Cabozantinib die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Wiedereinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus dar.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR), ergänzend dargestellt
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)
- European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur Studie 218)

- European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Funktion / Globaler Gesundheitsstatus
- European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L)

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events, CSE) (Gesamtrate)
 - CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - CSE (schwerwiegende)

Studientypen

Die Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kann mittels prospektiver RCT am besten beantwortet werden. In der Selektion gilt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Behandlungsdauer gemacht, da die Dauer einen Teil der Zielgröße OS darstellt.

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

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg), oral, o.d.	A2	Lenvatinib + Everolimus in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)
Vergleichstherapie	E3	- Nivolumab in zugelassener Dosierung oder - Cabozantinib in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
o.d.: einmal täglich (once daily); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

Die Zulassungsstudie von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Studie 205) im vorliegenden AWG wurde gegenüber dem Komparator Everolimus-Monotherapie durchgeführt. Aus diesem Grund wurde Everolimus-Monotherapie als Brückenkompator für den indirekten Vergleich ausgewählt (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7).

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

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg), oral, o.d.	A2	Lenvatinib + Everolimus in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
o.d.: einmal täglich (once daily); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

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

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Cabozantinib für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Cabozantinib in zugelassener Dosierung	A2	Andere Wirkstoffe oder Cabozantinib in nicht zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

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

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Nivolumab für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.	A1	- Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	Nivolumab in zugelassener Dosierung	A2	Andere Wirkstoffe oder Nivolumab in nicht zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung	A3	Andere Wirkstoffe oder Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: - OS - PFS - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	- Andere Studien als RCT, z. B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT oder einarmiger klinischer Studie	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.10.2020 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations“)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Indikation, Studiendesign sowie Intervention zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur ZVT Nivolumab oder Cabozantinib erfolgte am 09.10.2020 ebenfalls in den vorstehend genannten Datenbanken. Die Suchstrategie entsprach der Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus sowie mit der ZVT, Nivolumab oder Cabozantinib, wurde am 22.10.2020 und 24.10.2020 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>)
- Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.de/web/cdp/home>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS), Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/>)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Recherche für Clinical Data und AMIS beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie war in diesen beiden Datenbanken nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

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

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 22.10.2020 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4). Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts bzw. auf Basis von Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wurde die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (z. B. von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung war dann anzunehmen,

wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend veränderten.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der Kriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (EMA 2001). Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Kisplyx® auf Basis einer Phase 2 Studie als gegeben betrachtet.

Im Methodenpapier 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes beschrieben (IQWiG 2020):

- **hohe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial
- **mäßige qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial
- **geringe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie.

Die weitere Beurteilung umfasste die Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen (IQWiG 2020).

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT wurde anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Das CONSORT-Statement diene als Checkliste und erfordere Ausführungen zu jedem der gebotenen Items (Moher 2010; Schulz 2010). Das Ziel der Studie, die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen wurden in Item 2b bis 6 beschrieben. Die Fallzahlplanung, das Vorgehen zur Randomisierung, die Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden wurden in Item 7 bis 12 dargestellt. Die Bewertung dargestellter Ergebnisse wurde anhand der Zahl der eingeschlossenen, randomisierten, behandelten und analysierten Patienten beurteilt. Studienabbrüche und Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden präzise beschrieben. Der Durchführungszeitraum der Studie, die Nachbeobachtung der Patienten und die Beendigung der Studie wurden ebenso exakt in Item 13 und 14 beschrieben.

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

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.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen den VEGF gerichteten Behandlung. Tabelle 4-8 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline.

Tabelle 4-8: Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
Alter (Jahre)	• N • MW (SD) • Median (Min; Max)
Altersklasse (Jahre), n (%)	• ≤ 65 • > 65
Geschlecht, n (%)	• Männlich • Weiblich
Ethnische Gruppe, n (%)	• Weiß • Asiatisch ◦ Anteil Chinesisch • Unbekannt
Ethnizität	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch • Unbekannt
ECOG-PS, n (%)	• 0 • 1
Körpergewicht (kg)	• N • MW (SD) • Median (Min; Max)
Hämoglobin (g/dL), n (%)	• ≤ 13 für Männer oder ≤ 11,5 für Frauen • > 13 für Männer oder > 11,5 für Frauen
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL), n (%)	• ≥ 10 • < 10

Kategorie	Ausprägung
Zeit von Diagnosestellung bis Randomisierung (Monate), n (%)	- N - MW (SD) - Median (Min; Max)
Alter zu Diagnose (Jahre), n (%)	- N - MW (SD) - Median (Min; Max)
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)	- Klarzellig - Chromophob - Andere
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn, n (%)	- Inoperabel fortgeschritten - Metastasiert
MSKCC-Risikoscore ^a , n (%)	- Günstig (Wert=0) - Intermediär (Wert=1) - Ungünstig (Wert=2 oder höher)
Heng-Kriterien ^b , n (%)	- Günstig (Wert=0) - Intermediär (Wert=1 oder 2) - Ungünstig (Wert=3 oder höher)
Anzahl vorangegangener Therapieregime, n (%)	1 2 3
Art der vorangegangenen Therapie, n (%)	- Adjuvant - Neo-adjuvant - Therapeutisch - Erhaltend - Unbekannt
Vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung, n (%)	- Ja 1
Vorangegangene biologische Wirkstoffe ^c , n (%)	- Ja 1 2 - Nein
a: Gesamtrisikowert basierend auf drei Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline; b: Gesamtrisikowert basierend auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium zu Baseline, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozyten und Zeit von Diagnose bis Randomisierung; c: Interferon, Interleukin 2 oder experimentelle biologische Wirkstoffe wie Anti-PD1-Antikörper, Anti-Angiopoietin-Peptibody, Peptidimpfstoffe und Anti-CD20 Antikörper ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma), SD: Standardabweichung (standard deviation); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)	

Patientenrelevante Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 205 das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die Daten für OS und ORR erhoben. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Verträglichkeit der Behandlung untersucht.

Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten, die mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt wurden, werden über die nicht vergleichende Studie 218 erfasst und im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Zusammenfassend werden demnach die folgenden patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier berichtet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- FKS-DRS (nur Studie 218)
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (nur Studie 218)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur Studie 218)

- EORTC QLQ-C30 – Funktion / Globaler Gesundheitsstatus (nur Studie 218)
- EQ-5D-3L (nur Studie 218)

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events, CSE) (Gesamtrate)
 - CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - CSE (schwerwiegende)

OS (Gesamtüberleben, overall survival)

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert (Eisai Inc. 2015a).

Im Rapid Report des IQWiG wird das OS als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben. Es gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG 2011).

PFS (Progressionsfreies Überleben, progression-free survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v.1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag (Eisai Inc. 2015a).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (Independent Imaging Review, IIR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v.1.1 bewertet (Eisai Inc. 2015a). Die RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

Eisai erachtet PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten im zu untersuchenden AWG des fortgeschrittenen RCC stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression aufgrund des in der Regel nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ möglichen Behandlungsansatzes neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein weiteres zentrales Ziel der Therapie dar.

Gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 ist eine Krankheitsprogression definiert als:

- eine ≥ 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, die insgesamt ein Wachstum von mindestens 5 mm umfasst
- die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen

Hieraus wird deutlich, dass ein Progress für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik seiner Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim RCC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40 bis 50 % der Patienten innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; TRM 2020). Die 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich lediglich auf 12 bis 20 % (ACS 2020; Cohen 2005; LLP Onkologie 2020; Ng 2008; Patard 2005). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses ist daher für den Patienten mit unmittelbarer Todesangst verbunden.

Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für den Patienten ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim RCC ist mit 60 bis 70 % die Lunge (LLP Onkologie 2020). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen

oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Sie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.

Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen, stellt er doch einen für den Patienten selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde in den letzten Jahren PFS als Endpunkt sowohl von der EMA als auch der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als primärer und damit patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM 2011). Ein länger anhaltendes PFS wird dabei als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012b). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS auch in Abwesenheit einer Verbesserung von OS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellte fest, dass PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen des PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergingen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt (EMA 2012a). Somit ist PFS explizit nicht als Surrogat für OS, sondern als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten (ADO 2012). Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), die in Band 13 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe empfiehlt, das PFS „in Kombination mit anderen, direkt patientenrelevanten Parametern wie verbesserter Lebensqualität über mehrere Monate oder Symptommilderung für die Bewertung des Therapienutzens“ heranzuziehen (DGHO 2019). Eine Option für diese kombinierte Betrachtungsweise wäre die zusätzliche Bewertung der Remissionsrate. In Studie 205 wurden für Lenvatinib und die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus Remissionsraten bis zu 39 % erreicht, was deutlich über den beobachteten Remissionsraten des Kontrollarms (keine Remission) und den erwarteten Remissionsraten des

Kontrollarms (etwa 3 % bis 6 %, die Schätzung basiert auf den bisherigen Studien mit Everolimus) liegt. Auf Basis dieser Befunde sollte eine Berücksichtigung des PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt erfolgen. Als Qualitätsmerkmal kann dabei ein HR von $< 0,5$ bzw. $> 2,0$ gelten. PFS ist nach Einschätzung der DGHO ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien.

Für die Zulassung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus auf Basis der Studie 205 herangezogen.

Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten aus der Studie 218 vor. In der Studie 205 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

FKSI-DRS

Der FKSI-19 und der FKSI-15 sind RCC spezifische Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich in die Subskalen „disease-related symptoms“, „treatment side effects“ und „general function and well-being“ unterteilen. Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) wurde aus der FKSI-15 als eigenständiger Fragebogen ausgekoppelt. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus neun Fragen, welche die im Zusammenhang mit Nierenkrebs vorwiegend entstehenden Symptome (Energiemangel, Erschöpfung, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen (Rothrock 2013). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über den Schweregrad seiner direkt spürbaren Symptome angibt. Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella 2008). Die Patientenrelevanz des FKSI-DRS und die Relevanz der Responderanalysen wurden vom G-BA bereits bestätigt.

„Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.“ (G-BA 2018b).

EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist in der Onkologie ein häufig eingesetztes Instrument zur Bewertung der Morbidität und Lebensqualität mit insgesamt 30 Fragen. Die gestellten Fragen beziehen sich dabei auf die Symptome Erschöpfung / Fatigue, Übelkeit und Erbrechen,

Schmerz, Atemnot, Insomnie, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe sowie auf die Funktionen Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und allgemein auf den globalen Gesundheitsstatus. Die einzelnen Items werden dabei auf einer Skala von 1 bis 4 bzw. 1 bis 7, für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus, bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der Globalskala bedeuten eine höhere Lebensqualität und auf den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome (Giesinger 2016). Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (minimal important difference, MID) (Cocks 2011; Osoba 1998).

Der EORTC QLQ-C30 ist eines der höchstentwickelten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit einer Krebserkrankung. Die Validität des Patientenfragebogens wurde für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt (Aaronson 1993). Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 als validiertes Messinstrument gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) anerkannt (G-BA 2014; IQWiG 2013, 2014; Medac 2020).

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden die Funktionsskalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen der Messung der Krankheitssymptome dienen.

EQ-5D VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten. Er besteht aus einem deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), die zusätzlich in den Fragebogen aufgenommen wurde, um den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 zu messen, wobei 0 für den "schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und 100 für den "besten denkbaren Gesundheitszustand" steht (Bayer Vital GmbH 2019; Pickard 2012). Der Fragebogen wurde und wird derzeit in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit RCC eingesetzt (Cella 2010; Pickard 2012; Yang 2010). Eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert wurde hierbei als Response definiert (Pickard 2007).

Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für den Gesundheitszustand eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG 2020).

Verträglichkeit

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) und CSE (Gesamtrate, schwer, schwerwiegend) ausführlich dargestellt. Die Darstellung der CSE nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1 – 5) erfolgt deskriptiv. Die Betrachtung der einzelnen

Schweregrade (CTCAE-Grad 1 – 5) kann im Gruppenvergleich nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden, da bei der Erfassung der Schweregrade im Rahmen der Studie jeweils nur die höchste Kategorie herangezogen wird, sodass keine Aussage dazu möglich ist, ob der betrachtete Gruppenunterschied prädominant auf Patienten ohne Ereignisse oder auf Patienten mit höhergradigen Ereignissen zurückzuführen ist. Dies trifft insbesondere auf die nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1 und 2) zu; die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden wie oben beschrieben gemäß der Formatvorlage erfasst und dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG-Methodenpapier berichtet, „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2020).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte OS

Für den Endpunkt OS wurden – wie im SAP der Studie 205 präspezifiziert – das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die primäre Analyse des OS fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um die primäre Analyse zu aktualisieren. Die zweite Analyse mit Datenschnitt 10.12.2014 wurde auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, nachdem noch ca. die Hälfte der Studienpopulation in der Studie 205 verblieben

war. Die dritte Analyse mit Datenschnitt 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der FDA vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten des FAS durchgeführt. Dieses Set beinhaltet alle randomisierten Patienten.

PFS

Für den Endpunkt PFS wurde – wie im SAP der Studie 205 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des PFS fand mit Datenschnitt 13.06.2014 sowohl anhand der Daten des IIR als auch der vom Prüfarzt erhobenen für die ITT-Population statt.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Verträglichkeit wurden Time-to-first-Event Analysen durchgeführt. Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu allen drei Datenschnitten auf Basis des Safety Analysis Set (SAS) statt. Aufgrund der Reife der Daten werden im Rahmen dieses Dossiers nur die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (31.07.2015) dargestellt, der auch im European Public Assessment Report (EPAR) (EMA 2016) und im IQWiG-Bericht Nr. 473 (Auftrag A16-63) (IQWiG 2016a) berücksichtigt wurde. Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit stattgefunden hatte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die pivotale Zulassungsstudie 205 und die in Abschnitt 4.3.2.3 supportiv dargestellte Studie 218 zeigen keine vollständige Homogenität in Bezug auf Fragestellung, Intervention und Endpunkte. Daher ist eine quantitative statistische Zusammenfassung der beiden Studien nicht zielführend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen

Endpunkt PFS

Die Robustheit des Ergebnisses des Endpunkts PFS, bestimmt mittels IIR, wird durch folgende Sensitivitätsanalyse untermauert:

- Analyse auf Basis jeglicher Krankheitsprogression und Tod als PFS-Ereignis

Auch das Ergebnis des Endpunkts PFS, ausgewertet durch den Prüfarzt, wird durch weitere Sensitivitätsanalysen untermauert:

- Im CSR berichtete Analysen
 - Analyse nach Ergänzung des Stratifizierungsfaktors „ECOG-PS“ im stratifizierten Cox-Modell
 - Analyse auf Basis einer klinischen Progression als PFS-Ereignis

- Analyse auf Basis zensierter Patienten mit dokumentierter Progression, die einzig auf einem Pleuraerguss als neue Läsion basiert
 - Analyse auf Basis aller Patienten mit Krankheitsprogression und Todesfällen, auch wenn einem Patienten Untersuchungen fehlten, er eine andere Krebstherapie erhielt oder die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression unterbrach
 - Analyse auf Basis zensierter Patienten zu Studienende, mit Datum der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation, entsprechend Eintrag im Studienmedikationsplan und nicht im Dokumentationsbogen durch den untersuchenden Prüfarzt zu Studienende
- Durch die EMA angeforderte post-hoc-Analysen
 - Analyse nach Ausschluss von Patienten aus zwei Studienzentren mit hohen Patientenzahlen (je eines in Polen und UK)
 - Analyse unter Einschluss aller Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, welche eine neue Krebsbehandlung begonnen hatten, als Ereignis.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende explorative Subgruppenanalysen wurden, abhängig von der Anzahl der Patienten, die sich tatsächlich in jeder Subgruppe zum Zeitpunkt der primären Analyse für die ITT-Population befanden, im SAP der Studie 205 für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte geplant:

Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen der Studie 205

Hämoglobinwert (g/dL)	• ≤ 13 für Männer bzw. $\leq 11,5$ für Frauen • > 13 für Männer bzw. $> 11,5$ für Frauen
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)	• ≥ 10 • < 10
Alter (Jahre)	• ≤ 65 • > 65
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Ethnische Gruppe	• Weiß • Nicht-weiß
ECOG-PS	• 0 • 1
Region	• Europa • USA
Hypertonie zu Studienbeginn	• Ja • Nein
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; USA: United States of America	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen***Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium***

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an Angaben in der Literatur, nach denen ein Hämoglobinwert unterhalb des Normwertes und ein erhöhter Wert des korrigierten Serumkalziums ($> 10 \text{ mg/dl}$) zu den Prognosefaktoren des RCC zählen (Heng 2009; Motzer 2004).

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte für „Hämoglobinwert“ und „korrigiertes Serumkalzium“ wurden gemäß statistischem Analyseplan der Studie 205 a priori festgelegt.

Alter

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an den für die erwachsene Bevölkerung üblichen Bereichen.

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte für „Alter“ wurden gemäß statistischem Analyseplan der Studie 205 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Ethnie“ wird nicht dargestellt, da für die Subgruppenausprägung „Nicht-weiß“ die Anzahl der Patienten für die Durchführung einer explorativen Subgruppenanalyse zu klein war ($n=3$).

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen

Explorative Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung nicht nur für Wirksamkeitsendpunkte wie a priori im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen, sondern für alle zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogenen Endpunkte durchgeführt.

Für sämtliche Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Analysen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dies betrifft sowohl die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen als auch die ergänzenden Analysen zu Wirksamkeit (ORR) und Verträglichkeit (Gesamtraten von UE nach Schweregrad, Gesamtrate der CSE nach Schweregrad).

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf den Daten des Full Analysis Sets (FAS). Für die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte wurden die Daten des Safety Analysis Sets (SAS) herangezogen.

Subgruppenanalysen werden für den indirekten Vergleich nicht berichtet, da bereits die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs auf Basis der Gesamtpopulation eingeschränkt ist und maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen erlauben. Zum einen liegt jeweils nur eine Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator vor, zum anderen liegen für die Studie mit der ZVT keine patientenindividuellen Daten vor, daher sind die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar und werden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Darstellung der explorativen Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG liegt bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ eine Effektmodifikation vor (IQWiG 2020). Die Endpunktergebnisse wurden für die Subgruppen mit unterschiedlichen Effekten ($p < 0,05$) separat beschrieben.

Interpretation der explorativen Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) muss normalerweise durch Methoden zur Adjustierung der Multiplizität begegnet werden. Den meisten dieser Methoden ist jedoch gemein, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird.

Aus dieser großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studie nicht für Subgruppen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

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

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

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Patientenpopulation wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für adjustierte indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für eine Meta-Analyse für die Kombination Lenvatinib mit Everolimus oder die ZVT Cabozantinib gegenüber dem Brückenkomparator.
- Ähnlichkeit der Studien bezüglich methodischer Aspekte.

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, darf ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Da nur jeweils eine Studie für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und somit keine Meta-Analyse durchgeführt wird, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Als Brückenkomparator wurde Everolimus gewählt, da nur für diesen Brückenkomparator Studien mit der Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Everolimus sowie für die ZVT Cabozantinib in der relevanten Patientenpopulation vorlagen.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator vorgenommen (Bucher 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT entsprachen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrare und Verträglichkeit den geplanten primären Analysen.

Für alle Endpunkte lagen die Hazard Ratios zur Schätzung des Behandlungseffekts vor.

Formal wurde der adjustierte indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{KdD} bzw. ψ_{Vd} bezeichnen den geschätzten Effekt (log-HR bzw. log-RR) zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkompator bzw. zwischen der ZVT und dem Brückenkompator. Der Effekt für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels vs. der ZVT kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_{KdD} - \psi_{Vd}$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB}) = \text{Var}(\psi_{KdD}) + \text{Var}(\psi_{Vd})$, so dass ein $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Mit dieser Formel ergibt sich ein Konfidenzintervall für das log-HR bzw. das log-RR, sodass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein KI für die HR zu erhalten.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die ZVT vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag.

Für die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
205	ja	ja	abgeschlossen	Beginn Phase 1b: August 2010 Beginn Phase 2: März 2012 Studienende (Datenbankschluss): 03.03.2018 Datenschnitte für die Wirksamkeitsanalyse: 31.07.2015 – OS; 13.06.2014 – PFS Datenschnitt für die Verträglichkeitsanalyse: 31.07.2015	Lenvatinib + Everolimus Lenvatinib Everolimus
307	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 27.10.2016 Geplantes Studienende: 30.04.2021 Geplanter Datenschnitt: 28.08.2020	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg Sunitinib 50 mg Erstlinie
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Eisai Inc. 2020a					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-10 ist der 15.11.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
307	Ausschlussgrund A1 (vergl. Tabelle 4-4)

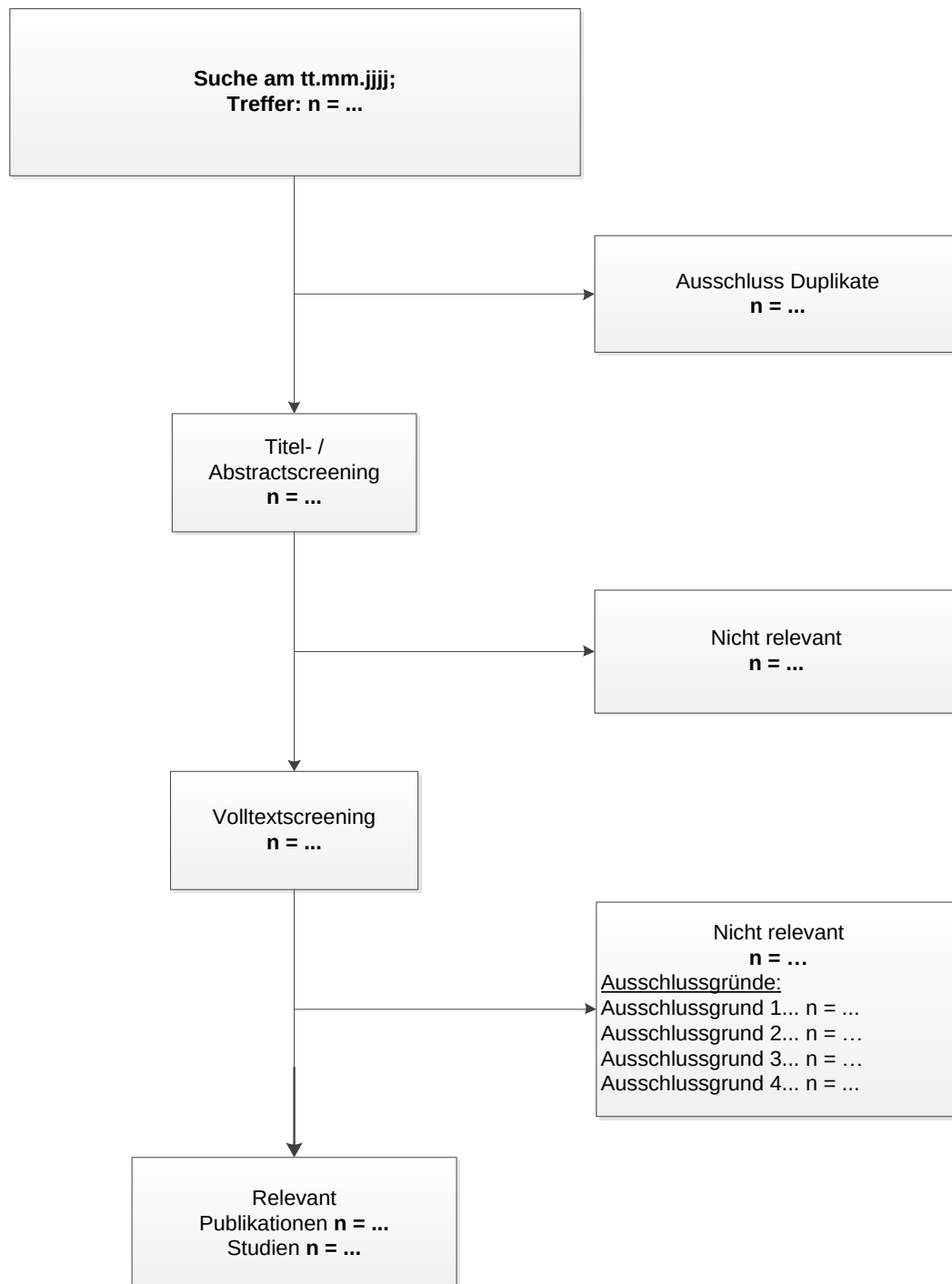
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



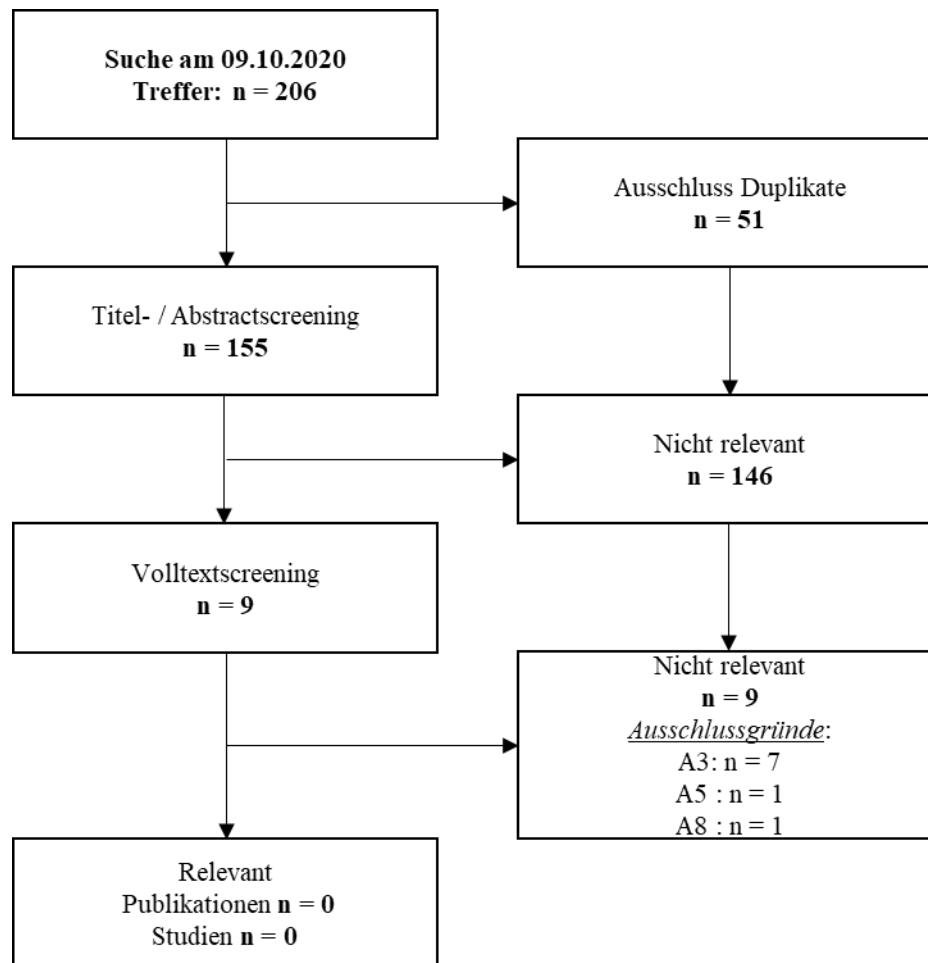


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

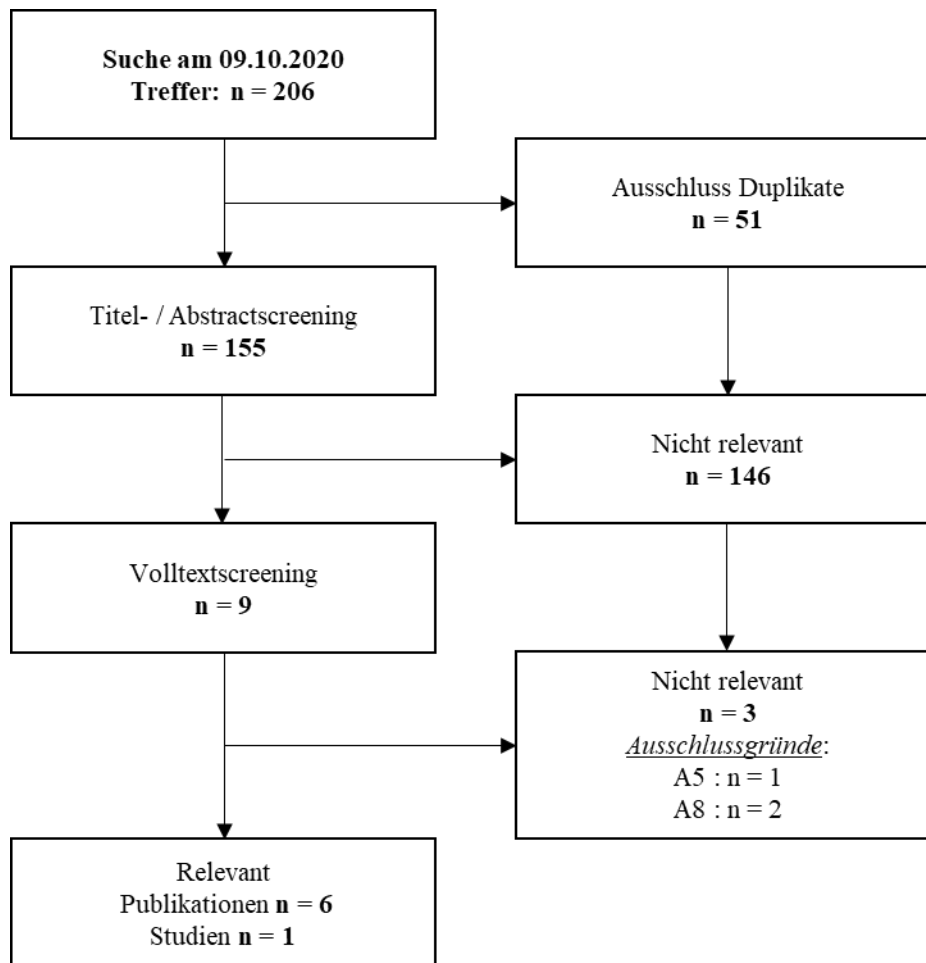


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.10.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Komparator Cabozantinib oder Nivolumab im vorliegenden AWG ergab 206 Treffer, darunter 51 Duplikate. Von den verbliebenen 155 Treffern wurden 146 nach Titel- / Abstractscreening und neun nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Publikationen identifiziert werden (Abbildung 4-1).

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Komparator Everolimus im vorliegenden AWG ergab 206 Treffer, darunter 50 Duplikate. Von den verbliebenen 156 Treffern wurden 146 nach Titel- / Abstractscreening und drei nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten sieben für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016) (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT				
-	-	-	-	-
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
205 NCT01136733 2010-019484-10	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016) AMIS (AMIS 2015)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. AMIS (AMIS): Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT und die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-12 der 22.10.2020 (ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP) bzw. der 24.10.2020 (AMIS).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT				
-	-	-	-	-
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
205	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257) (Eisai GmbH 2016) IQWiG Nutzenbewertung (A16-63) (IQWiG 2016a)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT und die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-13 der 22.10.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser- te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien- berichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert						
205	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016) AMIS (AMIce 2015)	ja (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. AMIS (AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization))						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
205	RCT, multizentrisch, 1:1:1 Randomisierung, offene Phase 1b/2 Studie	Erwachsene Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem vorwiegend klarzelligem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung sowie einem radiologischen Nachweis der Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der Beendigung der vorangegangenen Therapie oder innerhalb der anschließenden neun Monate	Lenvatinib + Everolimus (N=51) Lenvatinib (N=52) Everolimus (N=50)	1. <u>Prärandomisierungsphase</u> (<u>bestehend aus Screening- und</u> <u>Baseline-Zeitraum</u>): bis zu 21 Tage 2. <u>Randomisierungsphase</u> (<u>bestehend aus Behandlungs- und</u> <u>Nachbeobachtungsphase</u>): Ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Eintritt von insgesamt mindestens 90 Progressions- Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme sowie mindestens 60 PFS-Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen) 3. <u>Extensionsphase (bestehend</u> <u>aus Behandlungs- und</u> <u>Nachbeobachtungsphase^a)</u>	37 Zentren in fünf Ländern (Polen: 4; Spanien: 4; Tschechien: 5; UK: 11; USA: 13) <u>Zeitraum der</u> <u>Durchführung</u> : Beginn Phase 1b: 12.08.2010 Beginn Phase 2: 16.03.2012 Studienende: 08.02.2018	<u>Primärer Endpunkt</u> : PFS <u>Patientenrelevante</u> <u>sekundäre</u> <u>Endpunkte</u> : OS Verträglichkeit
a: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts in der Randomisierungsphase waren, wurden in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase weiterbehandelt oder nach Therapiebeendigung alle 12 Wochen bzgl. ihres Langzeitüberlebens bis zum Tod weiterbeobachtet. OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TEAE: Während Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event); UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A ^a	Arm B	Arm C	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
205	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg und zwei 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette), Einnahme einmal täglich, oral	Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg- und eine 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral	Everolimus 10 mg (zwei 5 mg- Tabletten), Einnahme einmal täglich, oral	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung
a: Patienten in Arm A nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)				

Der in Tabelle 4-16 dargestellte Arm B (Lenvatinib in Monotherapie) entspricht nicht der Zulassung von Kisplyx[®] als Kombinationstherapie und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs mittels der Arme A (Lenvatinib + Everolimus) und C (Everolimus).

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 205 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ^a (N=153)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	61,7 (8,2)	58,9 (9,2)	61,3 (8,8)
Median (Min; Max)	61,0 (44; 79)	58,5 (37; 77)	61,0 (37; 79)
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
≤ 65	31 (60,8)	39 (78,0)	99 (64,7)
> 65	20 (39,2)	11 (22,0)	54 (35,3)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	35 (68,6)	38 (76,0)	112 (73,2)
Weiblich	16 (31,4)	12 (24,0)	41 (26,8)

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ^a (N=153)
Ethnische Gruppe, n (%)			
Kaukasisch	50 (98,0)	47 (94,0)	149 (97,4)
Asiatisch	1 (2,0)	2 (4,0)	3 (2,0)
Anteil Chinesisch	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Unbekannt ^b	0	1 (2,0)	1 (0,7)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (9,8)	3 (6,0)	10 (6,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	46 (90,2)	46 (92,0)	142 (92,8)
Unbekannt ^b	0	1 (2,0)	1 (0,7)
ECOG-PS, n (%)			
0	27 (52,9)	28 (56,0)	84 (54,9)
1	24 (47,1)	22 (44,0)	69 (45,1)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	79,4 (13,5)	82,7 (15,5)	80,8 (14,9)
Median (Min; Max)	80,2 (55,0; 116,0)	81,1 (50,0; 128,0)	80,0 (50,0; 129,5)
Hämoglobin (g/dL), n (%)			
≤ 13 für Männer	33 (64,7)	31 (62,0)	100 (65,4)
≤ 11,5 für Frauen			
> 13 für Männer	18 (35,3)	19 (38,0)	53 (34,6)
> 11,5 für Frauen			
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL), n (%)			
≥ 10	6 (11,8)	8 (16,0)	22 (14,4)
< 10	45 (88,2)	42 (84,0)	131 (85,6)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung (Monate)			
Mittelwert (SD)	45,0 (42,0)	43,9 (41,5)	45,9 (42,1)
Median (Min; Max)	31,8 (5,1; 215,9)	26,0 (2,0; 147,2)	31,7 (2,0; 215,9)
Alter bei Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	57,9 (8,4)	55,3(8,9)	57,6 (8,7)
Median (Min; Max)	58,0 (37; 75)	56,0 (34; 73)	57,0 (34; 75)
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)			
Klarzellig	50 (98,0)	50 (100)	151 (98,7)
Chromophob ^c	0	0	1 (0,7)
Andere ^d	1 (2,0)	0	1 (0,7)

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ^a (N=153)
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn, n (%)			
Inoperabel fortgeschritten	4 (7,8)	1 (2,0)	8 (5,2)
Metastasiert	47 (92,2)	49 (98,0)	145 (94,8)
MSKCC-Risikoscore, n (%)^e			
Günstig (Wert=0)	12 (23,5)	12 (24,0)	NA
Intermediär (Wert=1)	19 (37,3)	19 (38,0)	NA
Ungünstig (Wert=2 oder höher)	20 (39,2)	19 (38,0)	NA
Heng-Kriterien, n (%)^f			
Günstig (Wert=0)	8 (16,0)	9 (18,0)	NA
Intermediär (Wert=1 oder 2)	32 (64,0)	29 (58,0)	NA
Ungünstig (Wert=3 oder höher)	10 (20,0)	12 (24,0)	NA
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime, n (%)			
1	44 (86,3)	41 (82,0)	131 (85,6)
2	6 (11,8)	9 (18,0)	19 (12,4)
3	1 (2,0)	0	3 (2,0)
Art der vorangegangenen Therapie, n (%)^g			
Adjuvant ^h	6 (11,8)	1 (2,0)	12 (7,8)
Neo-Adjuvant ^h	0	2 (4,0)	3 (2,0)
Therapeutisch	41 (80,4)	44 (88,0)	128 (83,7)
Erhaltend	5 (9,8)	3 (6,0)	12 (7,8)
Unbekannt	1 (2,0)	0	1 (0,7)
Vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung, n (%)			
Ja	51 (100,0)	50 (100,0)	153 (100,0)
1	51 (100,0)	50 (100,0)	153 (100,0)
Vorangegangene biologische Wirkstoffe, n (%)ⁱ			
Ja	8 (15,7)	13 (26,0)	28 (18,3)
1	7 (13,7)	12 (24,0)	23 (15,0)
2	1 (2,0)	1 (2,0)	5 (3,3)
Nein	43 (84,3)	37 (74,0)	125 (81,7)
a: Unter „Gesamt“ werden Patienten von Arm A, Arm B und Arm C zusammengefasst. b: Ethnische Gruppe und Ethnizität wurden für einen Patienten im Everolimus-Arm nicht registriert und als unbekannt definiert. c: Schwerwiegende Protokollverletzung.			

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ^a (N=153)
d: Geringe Protokollverletzung: Dieser Patient hatte ursprünglich eine histologisch bestätigte Diagnose eines Nierenzellkarzinoms und zu Studieneintritt eine Diagnose eines teilweise klarzelligen, teilweise papillären Nierenzellkarzinoms. Dies stellte eine geringfügige Protokollverletzung dar, da, gemäß Einschlusskriterium 3, nur Patienten in die Studie aufgenommen werden sollten, für die eine mittels Gewebeprobe bestätigte Diagnose eines überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinoms vorlag. e: Der Gesamtrisikowert basiert auf drei Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte. f: Der Gesamtrisikowert basiert auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozytenzahl zu Baseline und Zeit von Diagnose bis Randomisierung. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte. g: Patienten können mehreren Kategorien zugeordnet sein. h: Nach Datenbankschluss wurde festgestellt, dass die Patienten zum Zeitpunkt des Beginns einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung bereits an einer metastasierten Erkrankung litten, also keine adjuvante oder neo-adjuvante Therapie erhalten hatten. i: Interferon, Interleukin 2 oder experimentelle biologische Wirkstoffe wie Anti-PD1-Antikörper, Anti-Angiopoietin-Peptibody, Peptidimpfstoffe und Anti-CD20 Antikörper. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SD: Standardabweichung (standard deviation); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) Eisai Inc. 2015a			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird die Studie 205 herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17).

Studiendesign

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung untersucht.

Es waren 37 Studienzentren in fünf Ländern (Polen, Spanien, Tschechien, UK, USA) beteiligt.

Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prärandomisierungsphase, 2. Randomisierungsphase und 3. Extensionsphase. In der ersten Phase, der Prärandomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). An Tag -1 oder an Tag 1 des ersten Zyklus vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation wurden die Untersuchungen zu Studienbeginn durchgeführt, wobei die hämatologische und die klinisch-chemische Untersuchung sowie der Schwangerschaftstest auch bis zu 72 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden konnten. Zudem wurde erneut die Eignung zur Studienteilnahme anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (Baseline-Zeitraum). In der Randomisierungsphase wurden die Patienten mittels 1:1:1 Randomisierung einem der drei Studienarme zugeteilt. Im Kombinationstherapiearm erhielten die Patienten Lenvatinib in Kombination mit Everolimus täglich in einer Dosierung von Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) in Kombination mit Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette). Lenvatinib und Everolimus wurden hierbei gleichzeitig eingenommen. Im Lenvatinib-Arm erhielten die Patienten Lenvatinib täglich in einer Dosierung von 24 mg (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel). Die Patienten im Everolimus-Arm (Kontrollgruppe) erhielten Everolimus täglich in einer Dosierung von Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten). Die Randomisierungsphase begann ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und endete mit der Beobachtung von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme und mindestens 60 PFS-Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Therapiearmen. Die abschließende Extensionsphase bestand aus einer Behandlungsphase sowie dem Follow-up-Zeitraum. Während der Extensionsphase blieben solche Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse des primären Endpunkts noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, in dem bei der Randomisierung zugewiesenen Therapiearm. Patienten, die aufgrund einer bestätigten Progression oder eines sonstigen gemäß Studienprotokoll vorgeschriebenen Grundes die Einnahme der Studienmedikation bereits während der Randomisierungsphase beendet hatten, gingen direkt in die Nachbeobachtung über. Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum Widerruf der Einwilligung des Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle zwölf Wochen für alle Patienten durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendet hatten, wurden ebenfalls alle acht Wochen bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung nachbeobachtet (Eisai Inc. 2015a).

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib in Kombination mit Everolimus; Arm B: Lenvatinib; Arm C: Everolimus), stratifiziert nach „Hämoglobin“ (zwei Ausprägungen: Männer: ≤ 13 g/dL und > 13 g/dL; Frauen: $\leq 11,5$ g/dL und $> 11,5$ g/dL) und „korrigiertem Serumkalzium“ (zwei Ausprägungen: ≥ 10 mg/dL und < 10 mg/dL). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon („dynamic balancing procedure“) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des offenen Studiendesigns, nicht verblindet. Da die Behandlungssequenz mittels IxRS verdeckt ermittelt wurde, war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment) (Eisai Inc. 2015a).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 205 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden OS, ORR sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Eisai Inc. 2015a). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events, CSE) (Gesamtrate)
 - CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - CSE (schwerwiegende)

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt OS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berichtet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um die primäre Analyse zu aktualisieren. Die zweite Analyse mit Datenschnitt 10.12.2014 wurde auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, nachdem noch ca. die Hälfte der Studienpopulation in der Studie 205 verblieben war. Die dritte Analyse mit Datenschnitt 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der FDA vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten des FAS durchgeführt, das FAS entspricht der ITT-Population.

Für den **Endpunkt PFS** wurde das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Hämoglobinwert (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 auf Basis der Daten des IIR und der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten des FAS durchgeführt.

Zur Konsistenzprüfung des Endpunkts PFS werden ergänzend die Ergebnisse des Endpunkts ORR dargestellt.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten des SAS durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib und Everolimus und Everolimus-Monotherapie) der Studie 205 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,7 Jahre im Kombinationstherapiearm und 58,9 Jahre im Everolimus-Arm. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte im Kombinationsarm 68,6 % und im Everolimus-Arm 76 % aller Patienten aus. 98 % der Patienten im Kombinationsarm bzw. 94 % der Patienten im Everolimus-Arm zählten zur ethnischen Gruppe der Kaukasier.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die Prognosescores (ECOG Performance Status, MSKCC-Risikoscore und Heng-Kriterien) war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Hämoglobin-Wert in der Ausprägung ≤ 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL für Frauen betrug im Kombinationsarm 64,7 % und im Everolimus-Arm 62 % und in der Ausprägung > 13 g/dL für Männer und $> 11,5$ g/dL für Frauen 35,3 % im Kombinationsarm und 38 % im Everolimus-Arm. Auch das korrigierte Serumkalzium war in beiden Ausprägungen (≥ 10 mg/dL und < 10 mg/dL) in beiden Armen vergleichbar.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-17).

Zusammenfassend können die Unterschiede zwischen dem Kombinationsarm und dem Everolimus-Arm als gering eingestuft werden. Es kann von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.07.2015 befanden sich noch vier Patienten in der Behandlungsphase der Studie, davon zwei im Kombinationsarm Lenvatinib + Everolimus und jeweils ein Patient im Lenvatinib- und im Everolimus-Monotherapiearm. Alle Patienten beendeten die Studie aufgrund der Krankheitsprogression, der letzte (im Kombinationsarm) am 08.02.2018 (Eisai Inc. 2019a).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 205 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 97,4 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Vier der fünf Länder mit Studienzentren sind europäische Länder (Tschechien: N=23, Polen: N=26, Spanien: N=18, UK: N=50) und tragen mit insgesamt 117 Patienten den Großteil zur gesamten Studienpopulation bei. Auch die Patienten aus Zentren der USA (N=36) werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich somit auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2020) und der europäischen (Albiges 2019; EAU 2020; Escudier 2019) bzw. der internationalen Leitlinien wider (NCCN 2020).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 205 liegt bei 61 Jahren. Dies ist ein übliches Phänomen, das in vielen onkologischen Studien auftritt. Es kann durch eine generell höhere Bereitschaft jüngerer Patienten an klinischen Studien teilzunehmen, erklärt werden. Zudem zeigt sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Interaktion bezüglich des Alters. Es kann davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt. Bezüglich der UE finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, sodass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Des Weiteren entspricht die Intervention in Studie 205 Lenvatinib (18 mg) in Kombination mit Everolimus (5 mg) einmal täglich oral der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation für Kisplyx® eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai GmbH 2020).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 205 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
205	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenteilung verdeckt über ein IxRS realisiert (Allocation Concealment). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Verträglichkeitsendpunkten und den Subgruppenanalysen – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Die Darstellung der Ergebnisse gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden (Tabelle 4-18). Die fehlende Verblindung stellt in dieser onkologischen Studie mit dem patientenrelevanten objektiv erhebbaren Endpunkt Gesamtüberleben keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar. Insbesondere für die beiden patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit, OS und PFS, führt die fehlende Verblindung zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS erfolgte durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren und stellt somit ebenfalls keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Studie	OS	PFS		UE gesamt Schwere UE ^a SUE Abbruch aufgrund von UE CSE ^b
205	ja	ja	nein	ja

a: Definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
b: Dargestellt als Gesamtrate, schwere und schwerwiegende CSE
CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events);
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival);
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
205	OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie bekanntermaßen noch lebten. Die erste Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Es wurden darüber hinaus zwei post-hoc-Analysen durchgeführt, um die erste Analyse zu aktualisieren. Datenschnitt für die zweite Analyse war der 10.12.2014 und für die dritte Analyse der 31.07.2015. Diese zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um neben dem deutlich belegten Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie für den Endpunkt PFS auch hinsichtlich des zweiten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkts OS den Vorteil der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus durch Daten mit weiter erhöhter Aussagekraft zu untermauern. Die Überlebenszeitenkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI, p-Wert sowie die absolute Überlebensdifferenz in Monaten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten des FAS durchgeführt.
CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS 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
205	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, in das alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-21).

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

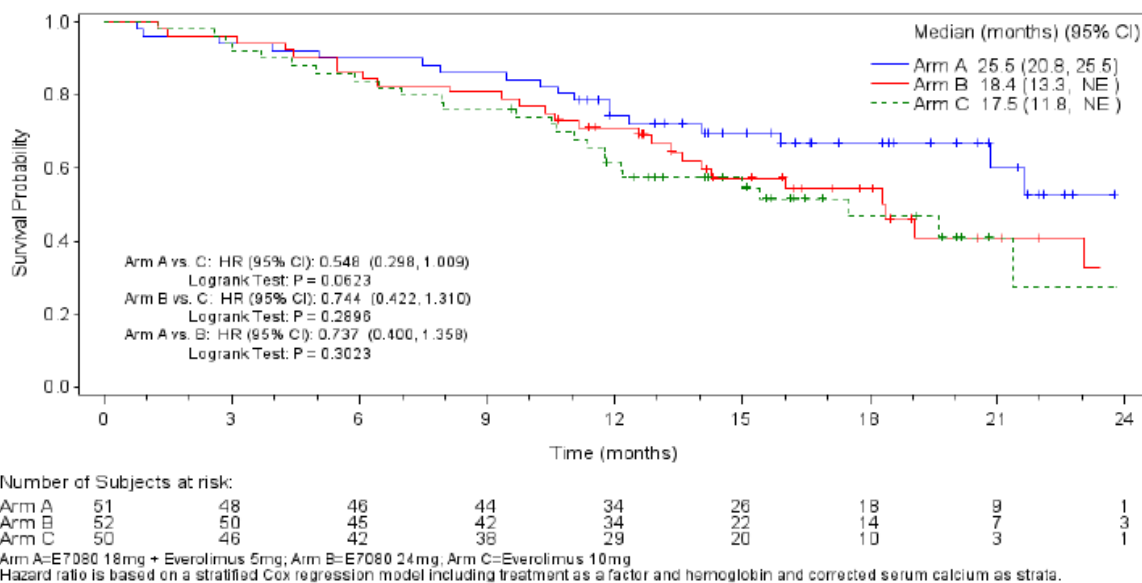


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Quelle: Eisai Inc. 2015a

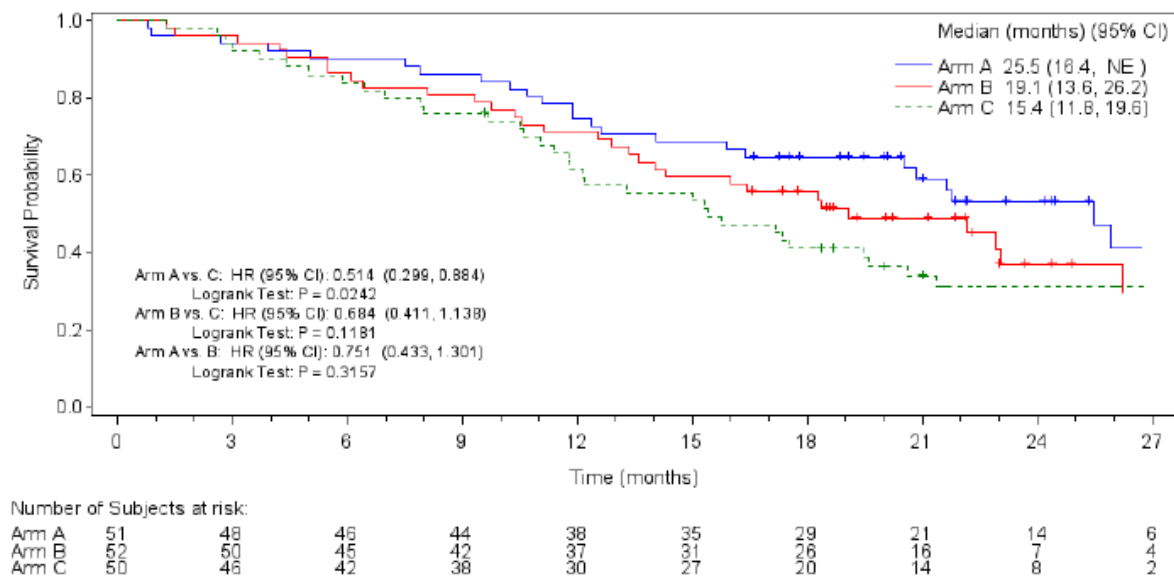


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 10.12.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Quelle: Eisai Inc. 2015a

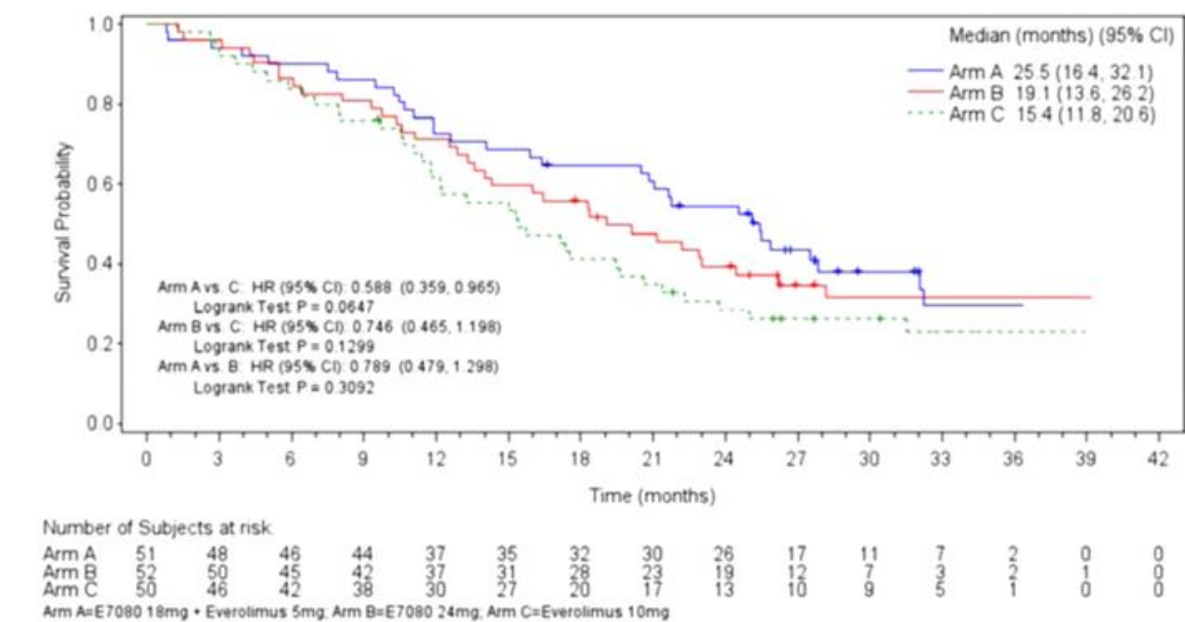


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Quelle: EMA 2016

Nach den Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus dem RCT zu den Datenschnitten 13.06.2014 (Abbildung 4-3), 10.12.2014 (Abbildung 4-4) und 31.07.2015 (Abbildung 4-5) sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse der dazugehörigen Analysen dargestellt.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR ^b [95 %-KI]	p-Werte aus stratifizierte m Cox-Modell ^c	Absolute mediane Überlebensdiff erenz (Monate)
	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]			
OS (Datenschnitt: 13.06.2014)	19/51 (37,3)	25,5 [20,8; 25,5]	26/50 (52,0)	17,5 [11,8; NE]	0,55 [0,30; 1,01]	0,0533	8,0
OS (Datenschnitt: 10.12.2014)	24/51 (47,1)	25,5 [16,4; NE]	33/50 (66,0)	15,4 [11,8; 19,6]	0,51 [0,30; 0,88]	0,0161	10,1
OS (Datenschnitt: 31.07.2015)	32/51 (62,7)	25,5 [16,4; 32,1]	37/50 (74,0)	15,4 [11,8; 20,6]	0,59 [0,36; 0,97]	0,0357	10,1
a: Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG (IQWiG 2016a). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht berechenbar (not estimable); HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Eisai Inc. 2015a, 2016; EMA 2016							

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für alle drei Datenschnitte keine relevante Abweichung von der Proportionalitätsannahme (d.h. die Kurven laufen hinreichend parallel), welche die Grundlage des Cox-Modells für proportionale Hazards darstellt. Damit kann das HR auf Basis des Cox-Modells berechnet werden. Auch die Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Überleben sind damit valide und interpretierbar.

Die Analysen für den Endpunkt OS zeigten zu allen drei Datenschnitten gleichgerichtete und sehr ähnliche HR zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Die mediane Überlebensdauer lag im Kombinationsarm für alle drei Datenschnitte bei 25,5 Monaten, während sie im Everolimus-Arm bei 17,5 Monaten (Datenschnitt 13.06.2014) bzw. 15,4 Monaten (Datenschnitt 10.12.2014 und Datenschnitt 31.07.2015) lag (Tabelle 4-22). Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil im medianen Überleben von 8,0 bis 10,1 Monaten zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus.

Zu den HR mit den entsprechenden 95 %-KI wurden – wie üblich – Log-Rank-Tests für jeden Datenschnitt durchgeführt. Da der Log-Rank-Test und das 95 %-KI für das HR nicht auf Basis desselben Ansatzes berechnet werden, kann es hier zu Abweichungen bezüglich der Signifikanz kommen. Eine Ursache liegt in der Methodik, da der Log-Rank-Test als nicht-parametrischer Ansatz auf logarithmierten Rängen basiert und nur asymptotisch äquivalent ist zum Likelihood Ratio Test, der im Cox-Modell verwendet wird. Im vorliegenden Dossier wird auf Basis des 95 %-KI des HR von statistischer Signifikanz gesprochen, wenn das KI komplett unterhalb der Eins liegt. Diese Signifikanz wird zusammen mit dem Unterschied im medianen Überleben für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der p-Wert des Log-Rank-Tests wird zusätzlich berichtet und hat nur beschreibenden Charakter.

Basierend auf dem stratifizierten Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie für den ersten Datenschnitt einen eindeutigen numerischen Vorteil (Datenschnitt 13.06.2014: HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]). Da der Zeitpunkt dieses Datenschnitts auf dem Erreichen der notwendigen Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt der Studie 205 basiert und nicht primär zum Nachweis eines Vorteils im OS vorgesehen war, kann der deutliche numerische Vorteil hinsichtlich des Überlebens zu dem Zeitpunkt sowohl als klinisch relevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden.

Diese Interpretation wird durch die Analyse der beiden aktuellsten Datenschnitte, die auch insbesondere zur Beurteilung der OS durchgeführt wurden, weiter untermauert. In beiden aktuelleren Datenschnitten lassen sich statistisch signifikante Vorteile der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie hinsichtlich des OS (Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]; Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97]) nachweisen (Tabelle 4-22).

Insgesamt belegen die Ergebnisse, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte, einen robusten und signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „OS“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
205	PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Als Datenschnitt für die Analyse war der Zeitpunkt des Auftretens von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen in allen Studienarmen und mindestens 60 PFS-Ereignissen in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch den Prüfarzt sowie durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse) für den Datenschnitt 13.06.2014. Die Auswertung des IIR, eine Analyse, die im Zulassungsverfahren der FDA post-hoc angefordert wurde, stellt aufgrund ihres verblindeten und unabhängigen Charakters im Folgenden die Hauptanalyse dar. Die Auswertung durch den Prüfarzt wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Für alle Patienten wurde routinemäßig durchgeführt: • Tumorbeurteilungen initial während der Prärandomisierungsphase sowie anschließend alle acht Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung (Randomisierungsphase): Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens, des Thorax, des Abdomens und aller bekannten Krankheitsorte. • Hirn-Scans zum Zeitpunkt des Screenings mittels CT oder MRT, bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte oder, sofern klinisch indiziert, zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten (alle acht Wochen) vorgenommen. • Knochen-Scans innerhalb von 42 Tagen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und dann bei positivem Befund alle 24 Wochen nach Randomisierung oder wenn klinisch indiziert und innerhalb von einer Woche, nachdem ein CR oder PR nachgewiesen wurde. Die Überlebenszeitkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI, p-Wert sowie die absolute PFS-Differenz in Monaten. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse zum PFS wurden die in Kapitel 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dargestellt. Ergänzend wurden die im CSR berichteten Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu untermauern. CR: Vollständiges Tumorsprechen (complete response); CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report); CT: Computertomografie; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: Teilweises Tumorsprechen (partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS 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
205	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Gesamtüberleben beschrieben – subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, in das alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-24).

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

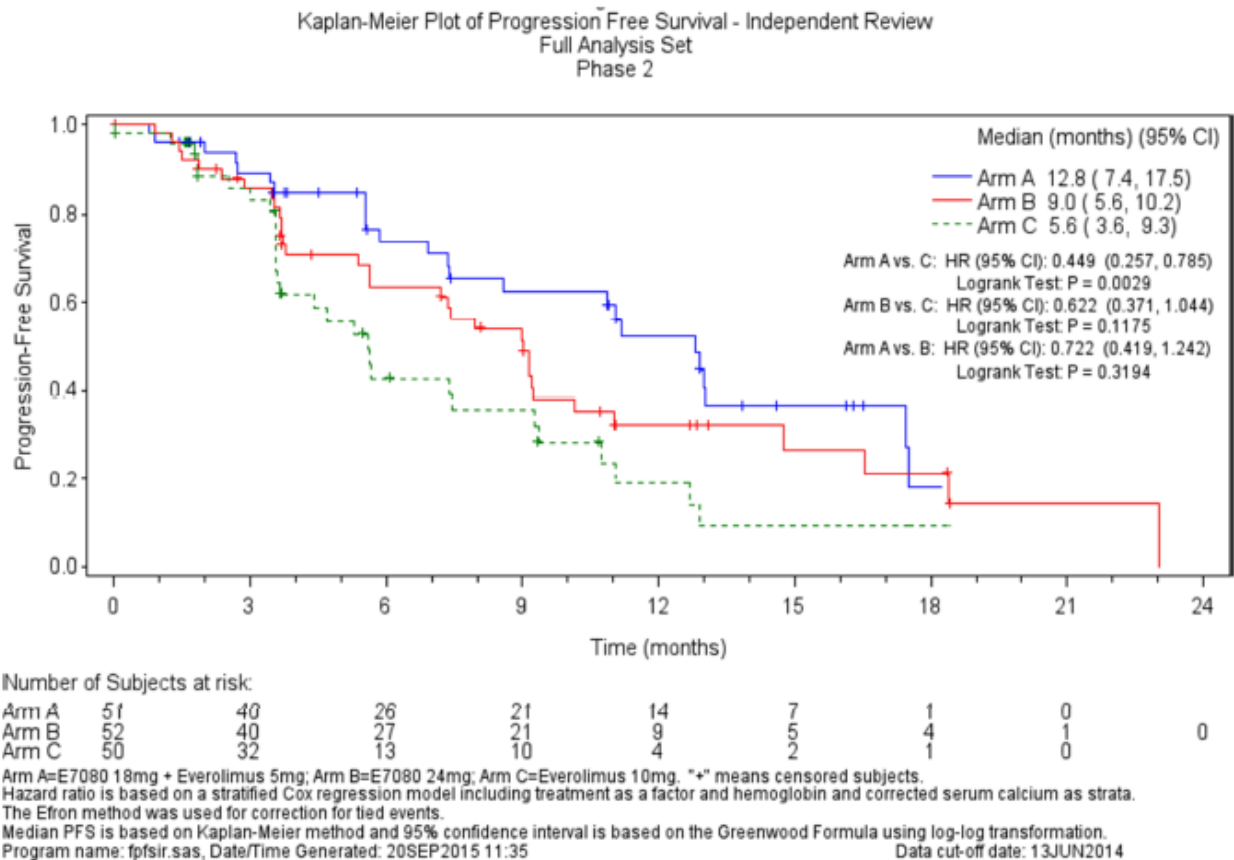


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival);

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Quelle: Eisai Inc. 2015b

Nach der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS zum Datenschnitt 13.06.2014, bestimmt mittels IIR (Abbildung 4-6), sind in der folgenden Tabelle 4-25 die Ergebnisse der dazugehörigen Analyse dargestellt.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für PFS (IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR ^b [95 %-KI]	p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell ^c	Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben
	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]			
PFS (IIR)	24/51 (47,1)	12,8 [7,4; 17,5]	29/50 (58,0)	5,6 [3,6; 9,3]	0,45 [0,26; 0,79]	0,0050	7,2
a: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG zum OS HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Eisai Inc. 2015b							

Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis der IIR ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten absoluten Vorteil von 7,2 Monaten für das mediane PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Das mediane PFS war im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus mit 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]) 7,2 Monate länger als im Everolimus-Arm mit 5,6 Monaten (95 %-KI [3,6; 9,3]) (Tabelle 4-25).

Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]) (Tabelle 4-25). Da das stratifizierte HR unter dem von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von $< 0,5$ liegt, ist das Ergebnis als klinisch relevant zu betrachten.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Stratifiziertes Cox-Modell HR ^b [95 %-KI]	p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell ^c	Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben (Monate)
	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Median ^a (Monate) [95 %-KI]			
PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0006	9,1
a: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG zum OS. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Eisai Inc. 2015a					

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) zeigt sich konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse des Endpunkts PFS mittels IIR. Die Kombinationstherapie zeigte im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie sowohl bezogen auf das mediane PFS (Lenvatinib in Kombination mit Everolimus: 14,6 Monate; 95 %-KI [5,9; 20,1]; Everolimus: 5,5 Monate; 95 %-KI [3,5; 7,1]) mit einem klinisch relevanten absoluten Vorteil von 9,1 Monaten als auch bezogen auf das Risiko einer Progression basierend auf dem Cox-Modell (HR 0,40; 95 %-KI [0,24; 0,68]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Die Sensitivitätsanalyse stützt somit die Robustheit der Hauptanalyse (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Stratifiziertes Cox-Modell
	Median^a (Monate) [95 %-KI]	Median^a (Monate) [95 %-KI]	HR^b [95 %-KI]
<i>Im CSR berichtete Analyse (bestimmt mittels IIR)</i>			
Jegliche Progression der Erkrankung und Tod als PFS-Ereignis	11,1 [7,4; 13,0]	5,3 [3,6; 6,4]	0,48 [0,30; 0,76]
<i>Im CSR berichtete Analysen (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)</i>			
ECOG-PS als Stratum	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,43 [0,25; 0,72]
Klinische Progression als PFS-Ereignis	11,1 [5,6; 17,5]	5,5 [3,6; 7,0]	0,44 [0,27; 0,72]
Zensierte Patienten mit Progression der Erkrankung basierend allein auf Pleuraerguss ^b	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]
Jede Progression der Erkrankung und Tod als PFS-Ereignis	10,7 [5,6; 17,5]	5,5 [3,6; 6,4]	0,40 [0,25; 0,63]
Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation aus Medikationsplan	14,7 [5,6; 20,5]	5,5 [3,6; 9,3]	0,41 [0,24; 0,71]
<i>Von der EMA angeforderte post-hoc-Analysen (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)</i>			
Ausschluss zweier Studienzentren mit hohen Patientenzahlen (je eines in Polen und UK)	11,2 [5,6; 20,1]	5,3 [3,0; 7,1]	0,45 [0,26; 0,77]
Lost-to-follow-up und neue Krebsbehandlung als Ereignis	11,2 [5,6; 20,1]	5,5 [3,6; 7,1]	0,46 [0,28; 0,75]
a: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Dies betraf lediglich einen Patienten aus dem für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevanten Therapiearm B (Lenvatinib 24 mg), was erklärt, wieso die Werte identisch mit den in Tabelle 4-26 berichteten sind. Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse dennoch hier gezeigt. CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom) Eisai Inc. 2015a, 2015b, 2016			

Alle Sensitivitätsanalysen zur weiteren Absicherung der Ergebnisse weisen ein HR auf, dass statistisch signifikant zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und unter der von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen HR-Grenze von $< 0,5$ liegt. Damit unterstützen diese Sensitivitätsanalysen die klinische Relevanz des PFS und bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-27).

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse werden ergänzend die Ergebnisse der ORR dargestellt.

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit dem besten Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) in Form eines CR oder eines PR. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde, analog zu PFS, unter Verwendung radiologischer Bildgebungsverfahren anhand der RECIST Kriterien v 1.1 durch IIR sowie durch den Prüfarzt zum Datenschnitt 13.06.2014 bestätigt. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Behandlungseffekte		
	Ereignisse/N (%)	Ereignisse/N (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
ORR (IIR)	18/51 (35,3)	0/50 (0,0)	NE [5,00; NE] ¹	57,49 [6,18; NE] ²	35,29 [22,18; 48,41]
ORR (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	22/51 (43,1)	3/50 (6,0)	7,2 [2,3; 22,5]	11,89 [3,27; 43,26]	37,14 [22,03; 52,24]

a: RR basiert auf dem Score-Test nach Farrington-Manning (eigene post-hoc Berechnung).
b: OR basiert auf der exakten Methode (eigene post-hoc Berechnung).
IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival);
ORR: Objektive Ansprechrte (objective response rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Eisai Inc. 2015a, 2015b, 2016

Die Analyse des ergänzenden Endpunkts ORR (IIR) ergab für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus als Monotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil. Dieser spiegelt sich in allen drei Effektmaßen wieder, bei denen für die relativen Effektmaße

das 95 %-KI deutlich über der Eins liegt, für die Differenz deutlich über der Null. Die entsprechenden Ergebnisse der Bewertung durch den Prüfarzt sind konsistent dazu. Im Kombinationsarm zeigten insgesamt 35 % der Patienten nach IIR-Bewertung bzw. 43,1 % nach Prüfarzt-Bewertung ein Ansprechen im Vergleich zu 0,0 % (IIR-Bewertung) und 6,0 % (Prüfarzt-Bewertung) im Everolimus-Arm (Tabelle 4-28).

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „PFS“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 Verträglichkeit - RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
205	Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat oder dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0. Im vorliegenden Dossier erfolgt eine Darstellung und Untersuchung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte: • Gesamtraten • Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events, CSE) (Gesamtrate) • CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) • CSE (schwerwiegende) Ergänzend zu den kategorialen Verträglichkeitsendpunkten werden die Verträglichkeitsendpunkte auch nach SOC und PT dargestellt. Die Analyse umfasst die Gesamtrate der verträglichkeitsrelevanten Endpunkte sowie diejenigen UE mittels SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten und die bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten. Für schwere UE und SUE erfolgte eine zusätzliche Analyse der Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet. Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis des SAS statt. Aufgrund der Reife der Daten, werden im Rahmen dieses Dokuments allein die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (31.07.2015) dargestellt, der auch im EPAR berücksichtigt wurde. Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) erfasst, definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis hatte oder zensiert wurde, minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis des SAS berechnet. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Time-to-first-Event-Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet. CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); EPAR: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung (standard deviation); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse(system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/s; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event/s; UE: Unerwünschte/s Ereignis/e

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in

der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit 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
205	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse zur Verträglichkeit der Studie 205 für die relevante Population dargestellt. Vor der Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst eine Übersicht der Gesamtbeobachtungszeiten der UE in der Studie 205. Anschließend werden die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten UE, der ersten UE entsprechend den spezifizierten Häufigkeiten nach SOC / PT sowie der ersten CSE tabellarisch und grafisch dargestellt.

Übersicht der Gesamtbeobachtungszeiten der UE

Tabelle 4-31: Zusammenfassung Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus
Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE (Tage)^{a, b}		
N	51	50
MW (± SD)	361,8 (278,68)	223,3 (206,67)
Median (Min; Max)	267,0 (15; 987)	160,0 (28; 1022)
a: Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE=Letztes Datum der Auswertung der Verträglichkeitsanalyse – Datum der ersten Dosierung des Studienpräparats + 1. b: Das letzte Datum der Auswertung der Verträglichkeitsanalyse ist das letzte Datum jeglicher durchgeführten Verträglichkeitsanalyse (z. B. Laborparameter, Vitalparameter, UE (ausgenommen das Datum des Versterbens, sofern dies nach Ende der Erfassung der UE lag) Max: (Maximum); Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SD: Standardabweichung (standard deviation); UE: Unerwünschte/s Ereignis/e Eisai Inc. 2016		

Wie in Tabelle 4-31 dargestellt, liegt die mediane Gesamtbeobachtungszeit der UE für die Kombinationstherapie um mehr als 100 Tage höher als für die Monotherapie mit Everolimus. Als Hauptanalyse und als Analyse für die Ableitung eines geringeren oder größeren Schadens wird daher die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE dargestellt.

Da die Gesamtbeobachtungszeiten der UE im Kombinationsarm deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD zuungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier alleine auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Jegliches UE	51/51 (100)	4 [2; 6]	50/50 (100)	8 [5; 8]	1,50 [1,01; 2,24]
Schweres UE ^c	39/51 (76,5)	48 [27; 125]	27/50 (54,0)	177 [57; NE]	1,59 [0,96; 2,62]
SUE	30/51 (58,8)	361 [64; 591]	21/50 (42,0)	232 [174; NE]	1,18 [0,66; 2,10]
Therapieabbruch wegen UE	13/51 (25,5)	NE [743; NE]	6/50 (12,0)	NE [411; NE]	1,64 [0,62; 4,37]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie jegliches UE (HR 1,51; 95 %-KI [1,01; 2,25]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Everolimus in Monotherapie (Tabelle 4-32).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 dargestellt.

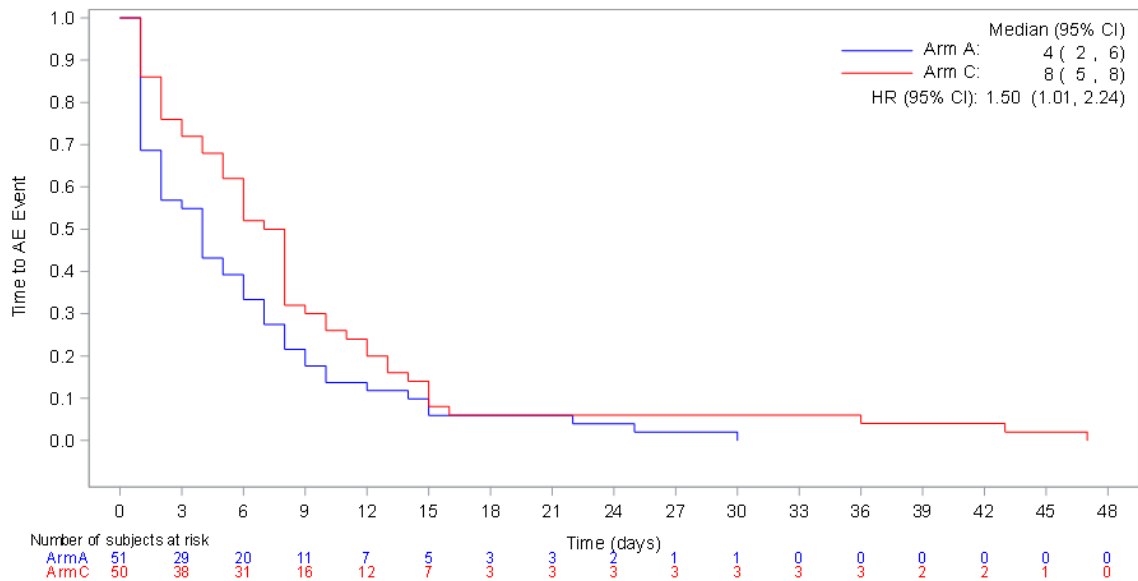


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

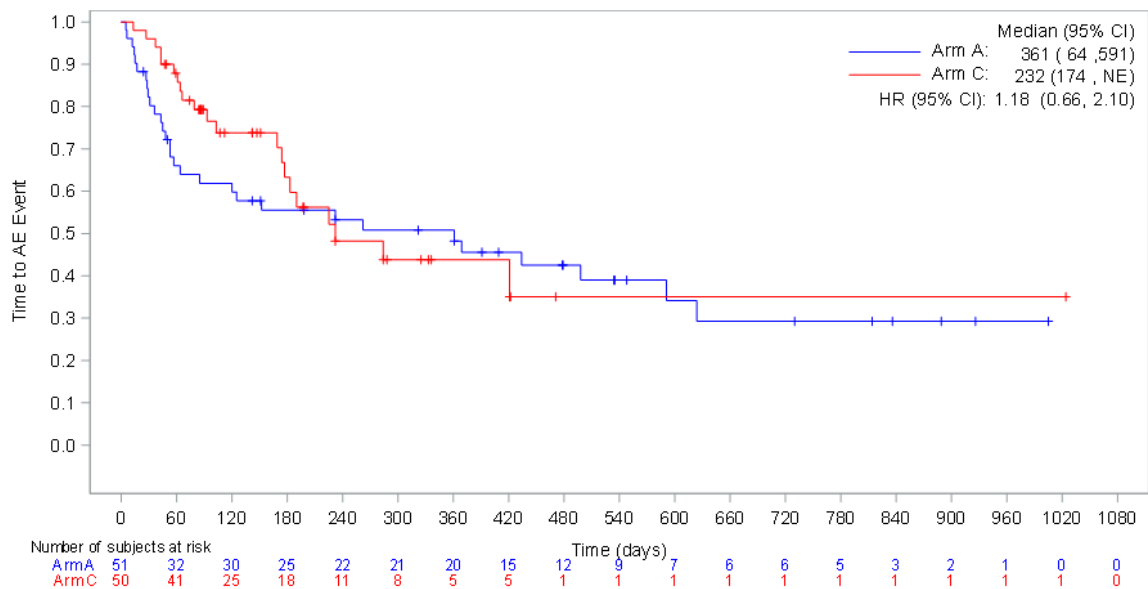


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

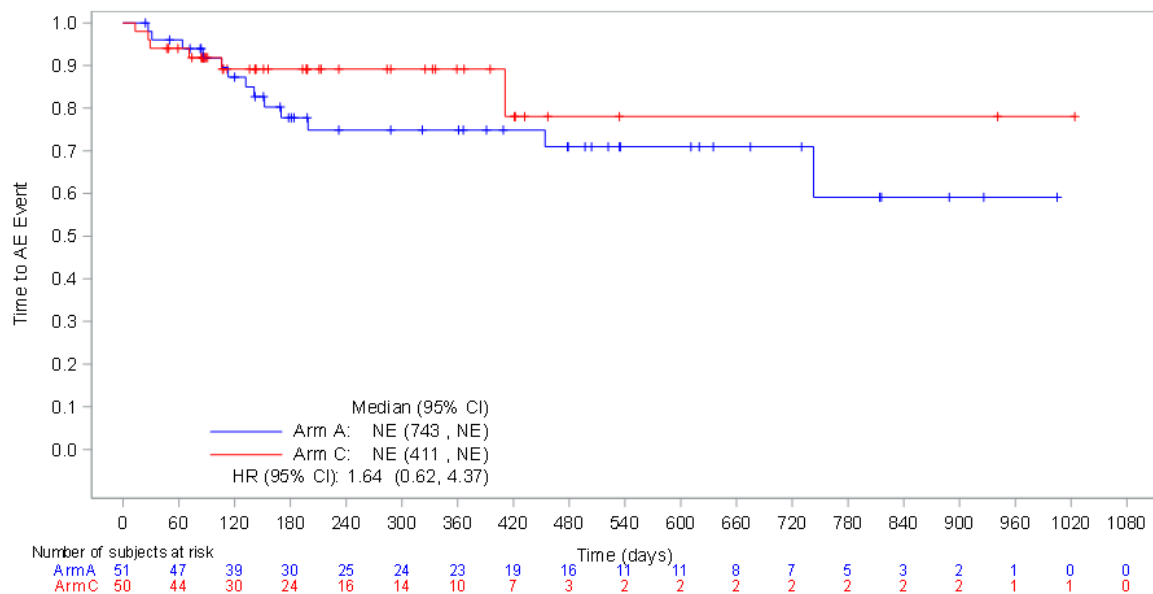


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

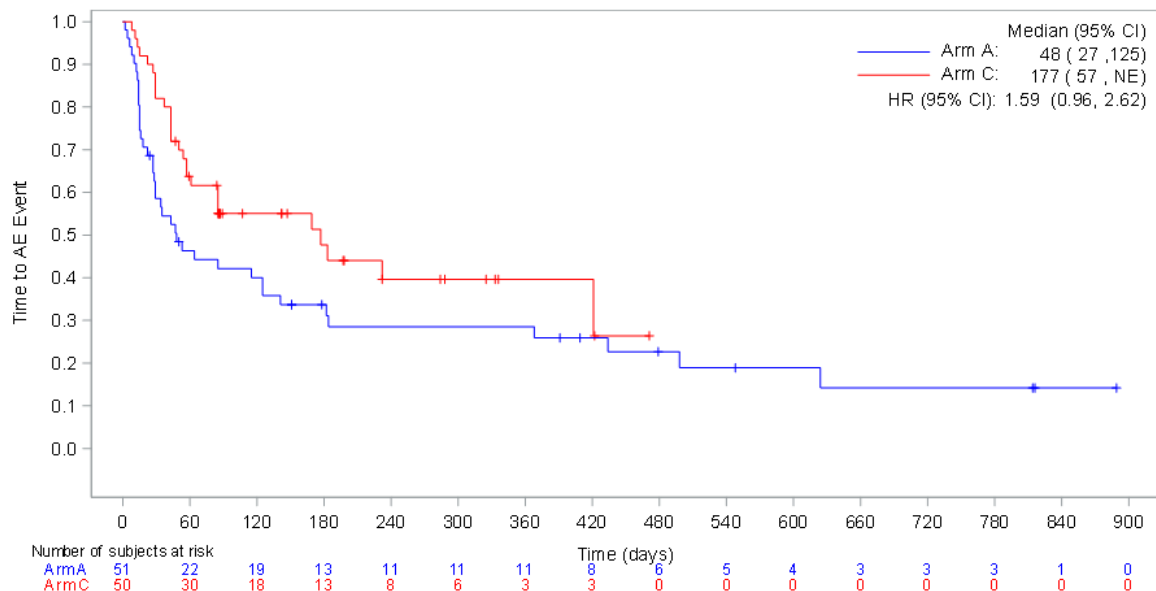


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);
 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	12/51 (23,5)	NE [624; NE]	16/50 (32,0)	NE [253; NE]	0,59 [0,27; 1,27]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	43/51 (84,3)	23 [15; 32]	27/50 (54,0)	85 [29; NE]	1,98 [1,22; 3,22]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	34/51 (66,7)	77 [25; 351]	22/50 (44,0)	218 [116; NE]	1,45 [0,84; 2,51]
Erkrankungen des Nervensystems					
	22/51 (43,1)	411 [86; NE]	15/50 (30,0)	NE [169; NE]	1,46 [0,76; 2,82]
Psychiatrische Erkrankungen					
	15/51 (29,4)	NE [576; NE]	6/50 (12,0)	NE [336; NE]	2,05 [0,78; 5,37]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	19/51 (37,3)	764 [362; NE]	11/50 (22,0)	NE [220; NE]	1,52 [0,72; 3,23]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	35/51 (68,6)	96 [26; 239]	31/50 (62,0)	100 [37; 182]	0,99 [0,61; 1,61]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	27/51 (52,9)	195 [36; 627]	30/50 (60,0)	57 [28; 138]	0,74 [0,44; 1,25]

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Gefäßerkrankungen					
	27/51 (52,9)	253 [85; NE]	6/50 (12,0)	NE [351; NE]	5,01 [2,06; 12,17]
Endokrine Erkrankungen					
	12/51 (23,5)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	5,84 [1,31; 26,11]
Augenerkrankungen					
	9/51 (17,6)	NE [603; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	2,36 [0,62; 8,94]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	47/51 (92,2)	15 [10; 26]	42/50 (84,0)	14 [9; 29]	1,23 [0,81; 1,87]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	43/51 (84,3)	48 [15; 98]	29/50 (58,0)	98 [42; 183]	1,56 [0,97; 2,52]
Affektionen der Leber und Gallenblase					
	7/51 (13,7)	NE [673; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	30/51 (58,8)	207 [127; 361]	26/50 (52,0)	141 [79; NE]	0,85 [0,50; 1,45]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
	8/51 (15,7)	NE [622; NE]	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	0,58 [0,21; 1,60]
Untersuchungen					
	30/51 (58,8)	161 [47; 323]	17/50 (34,0)	365 [365; NE]	1,89 [1,04; 3,43]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der UE bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (HR 1,98; 95 %-KI [1,22; 3,22]), „Gefäßerkrankungen“ (HR 5,01; 95 %-KI [2,06; 12,17]), „endokrine Erkrankungen“ (HR 5,84; 95 %-KI [1,31; 26,11]) und „Untersuchungen“ (HR 1,89; 95 %-KI [1,04; 3,43]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die SOC „Affektionen der Leber und Gallenblase“ war der Unterschied nicht berechenbar. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-33).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den vier SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in den nachfolgenden Abbildung 4-11, Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

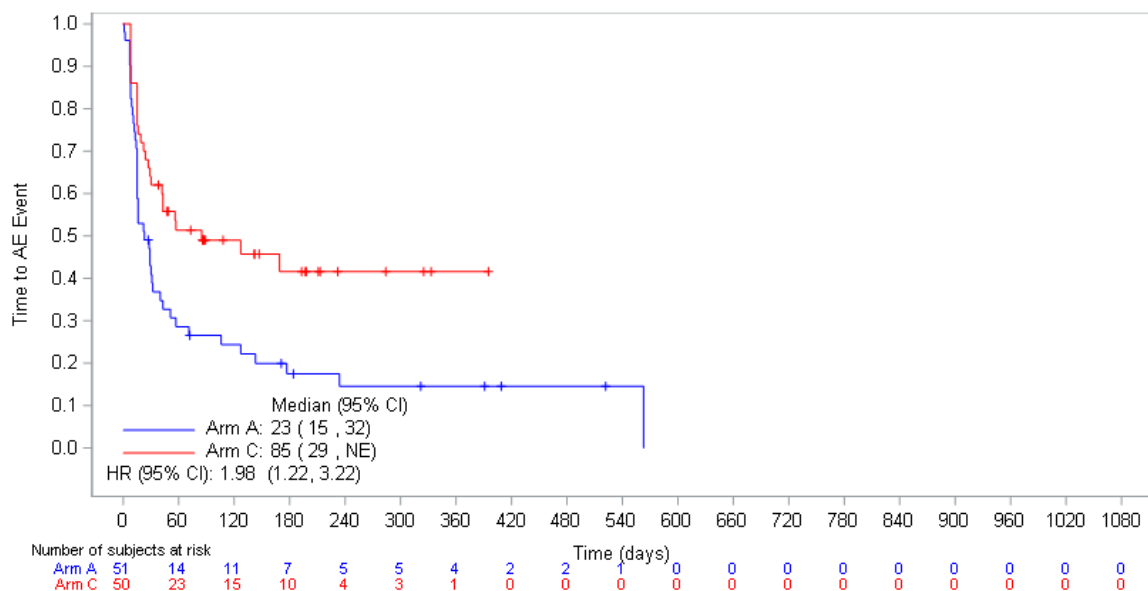


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

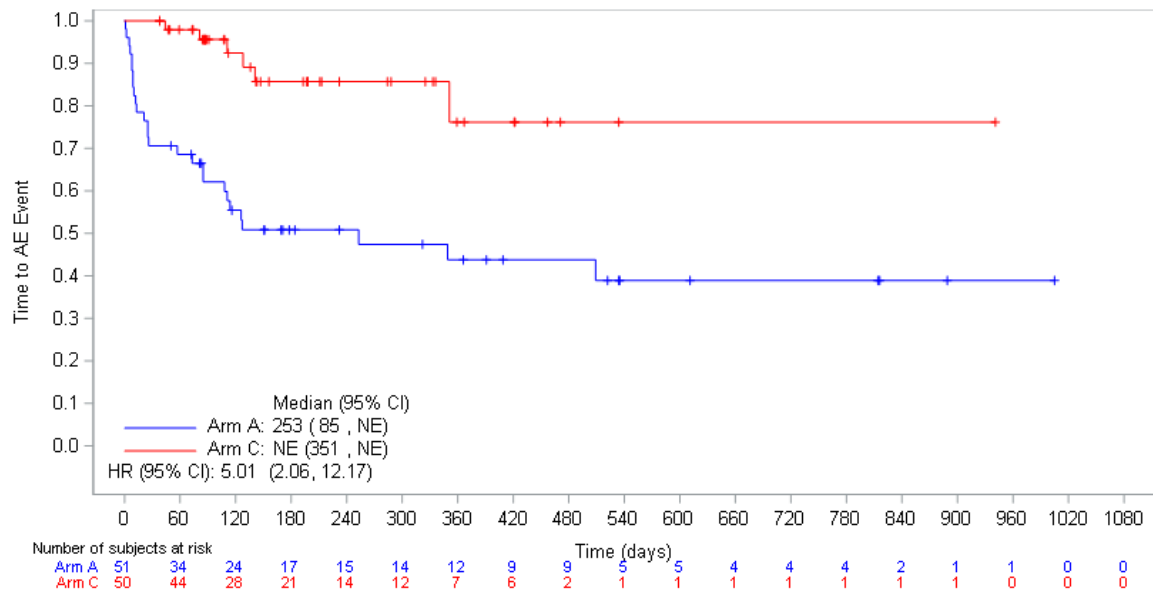


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

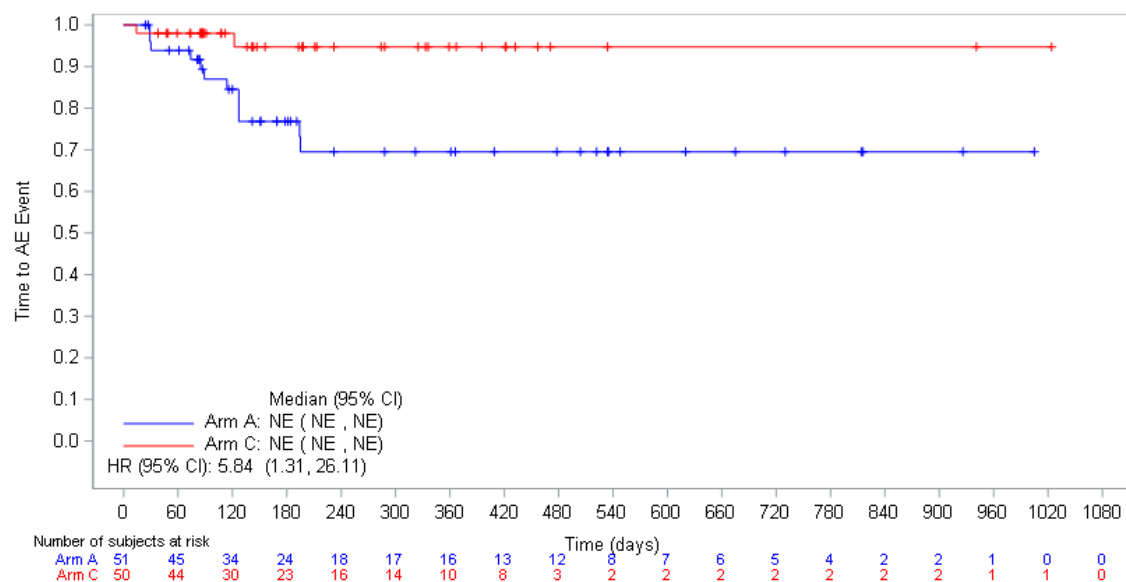


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

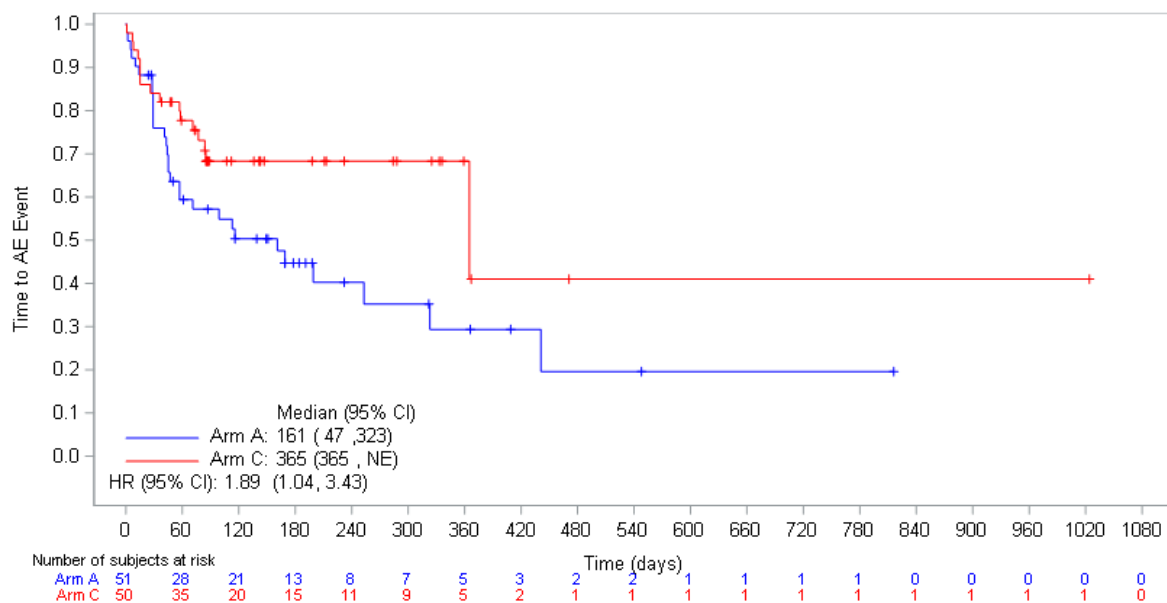


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Bauchschmerz	12/51 (23,5)	NE [619; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	9,06 [1,16; 70,58]
Appetitmangel	27/51 (52,9)	156 [71; NE]	9/50 (18,0)	582 [582; NE]	3,18 [1,49; 6,79]

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Diarrhoe	43/51 (84,3)	42 [26; 74]	17/50 (34,0)	NE [127; NE]	3,87 [2,19; 6,83]
Dyspepsie	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	6/50 (12,0)	NE [436; NE]	0,83 [0,26; 2,59]
Dysphonie	10/51 (19,6)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	4,59 [1,00; 21,03]
Atemnot	12/51 (23,5)	NE [417; NE]	11/50 (22,0)	NE [411; NE]	0,79 [0,34; 1,84]
Atemnot belastungsbedingt	4/51 (7,8)	NE [617; NE]	5/50 (10,0)	NE [365; NE]	0,41 [0,10; 1,61]
Epistaxis	9/51 (17,6)	NE [NE; NE]	12/50 (24,0)	863 [863; NE]	0,64 [0,27; 1,52]
Fatigue	26/51 (51,0)	239 [98; NE]	16/50 (32,0)	NE [241; NE]	1,53 [0,82; 2,88]
Hämoglobin erniedrigt	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	610 [610; NE]	0,12 [0,01; 1,12]
Kopfschmerz	9/51 (17,6)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	1,74 [0,58; 5,21]
Oberbauchschmerz	8/51 (15,7)	NE [NE; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	2,60 [0,69; 9,80]
Hypercholesterinämie	18/51 (35,3)	876 [177; NE]	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	2,16 [0,94; 4,98]
Hyperglykämie	8/51 (15,7)	NE [NE; NE]	12/50 (24,0)	NE [NE; NE]	0,64 [0,26; 1,57]
Hypertonie	21/51 (41,2)	NE [126; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	4,40 [1,66; 11,68]
Hypertriglyceridämie	18/51 (35,3)	NE [126; NE]	12/50 (24,0)	NE [NE; NE]	1,59 [0,76; 3,30]
Hypokaliämie	7/51 (13,7)	NE [563; NE]	1/50 (2,0)	NE [428; NE]	4,30 [0,52; 35,70]
Hypothyreoidismus	12/51 (23,5)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	11,84 [1,54; 91,11]
Schlafstörung	9/51 (17,6)	NE [576; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	7,61 [0,96; 60,63]
Untere Atemwegsinfektion	2/51 (3,9)	NE [659; NE]	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0,21 [0,04; 1,14]
Orale Ulzera	5/51 (9,8)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,24; 2,84]

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Muskuloskelettaler Brustschmerz	9/51 (17,6)	NE [612; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	3,71 [0,79; 17,38]
Anämie	9/51 (17,6)	NE [624; NE]	13/50 (26,0)	NE [NE; NE]	0,55 [0,23; 1,30]
Nasopharyngitis	6/51 (11,8)	NE [542; NE]	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0,64 [0,20; 2,02]
Übelkeit	22/51 (43,1)	NE [126; NE]	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	2,90 [1,29; 6,52]
Periphere Ödeme	15/51 (29,4)	658 [379; NE]	9/50 (18,0)	NE [421; NE]	1,05 [0,45; 2,45]
Mundschmerz	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	5,43 [0,65; 45,20]
Schmerz in Extremitäten	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	1,35 [0,33; 5,59]
Pneumonitis	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0,32 [0,08; 1,36]
Proteinurie	12/51 (23,5)	NE [764; NE]	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	1,55 [0,61; 3,96]
Pruritus	7/51 (13,7)	NE [662; NE]	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	0,84 [0,29; 2,44]
Pyrexie	11/51 (21,6)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	1,82 [0,63; 5,30]
Ausschlag	9/51 (17,6)	NE [NE; NE]	11/50 (22,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,30; 1,74]
Arthralgie	15/51 (29,4)	721 [450; NE]	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	1,59 [0,63; 4,04]
Makulaausschlag	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,02; 1,55]
Stomatitis	15/51 (29,4)	NE [341; NE]	21/50 (42,0)	367 [42; NE]	0,64 [0,33; 1,25]
Obere Atemwegsinfektion	4/51 (7,8)	NE [593; NE]	7/50 (14,0)	750 [750; NE]	0,32 [0,09; 1,15]
Erbrechen	24/51 (47,1)	269 [125; NE]	6/50 (12,0)	853 [853; NE]	4,28 [1,75; 10,51]
Gewichtsabnahme	16/51 (31,4)	603 [281; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	3,30 [1,10; 9,95]
Asthenie	13/51 (25,5)	NE [534; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	3,75 [1,06; 13,29]

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Rückenschmerz	11/51 (21,6)	NE [588; NE]	7/50 (14,0)	NE [309; NE]	1,20 [0,46; 3,15]
TSH im Blut erhöht	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	6,84 [0,84; 55,58]
Obstipation	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	9/50 (18,0)	548 [548; NE]	0,53 [0,19; 1,52]
Husten	20/51 (39,2)	420 [236; NE]	15/50 (30,0)	NE [182; NE]	1,03 [0,52; 2,02]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die PT „Bauchschmerz“ (HR 9,06; 95 %-KI [1,16; 70,58]), „Appetitmangel“ (HR 3,18; 95 %-KI [1,49; 6,79]), „Diarrhoe“ (HR 3,87; 95 %-KI [2,19; 6,83]), „Dysphonie“ (HR 4,59; 95 %-KI [1,00; 21,03]), „Hypertonie“ (HR 4,40; 95 %-KI [1,66; 11,68]), „Hypothyreoidismus“ (HR 11,84; 95 %-KI [1,54; 91,11]), „Übelkeit“ (HR 2,90; 95 %-KI [1,29; 6,52]), „Erbrechen“ (HR 4,28; 95 %-KI [1,75; 10,51]), „Gewichtsabnahme“ (HR 3,30; 95 %-KI [1,10; 9,95]), und „Asthenie“ (HR 3,75; 95 %-KI [1,06; 13,29]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-34).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den 10 PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in den nachfolgenden Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22, Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

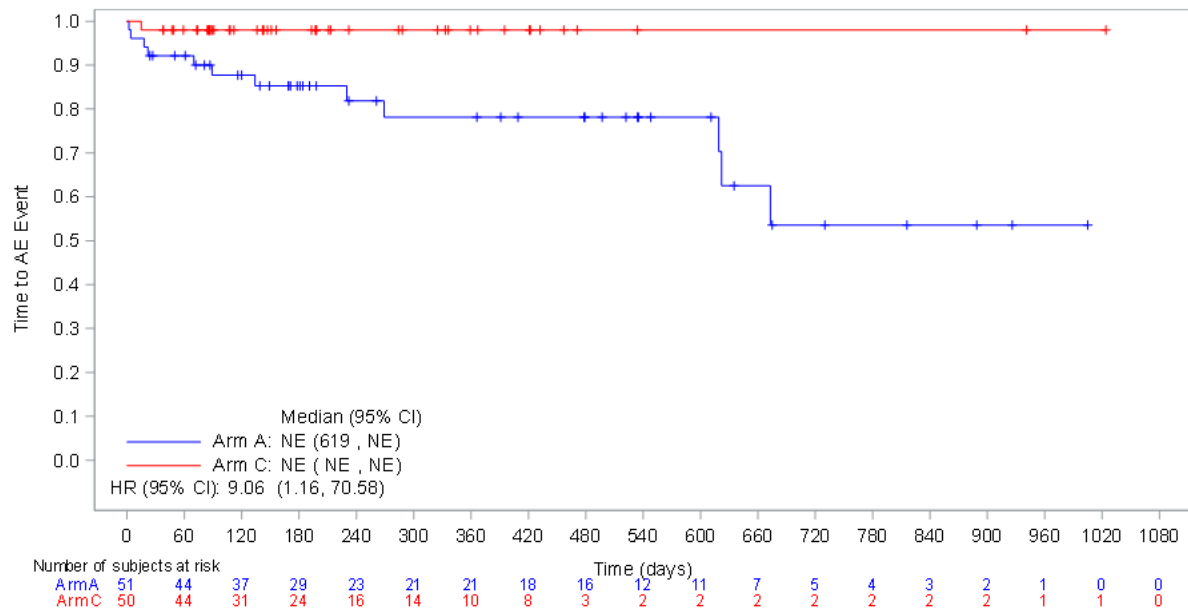


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Bauchschmerz“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

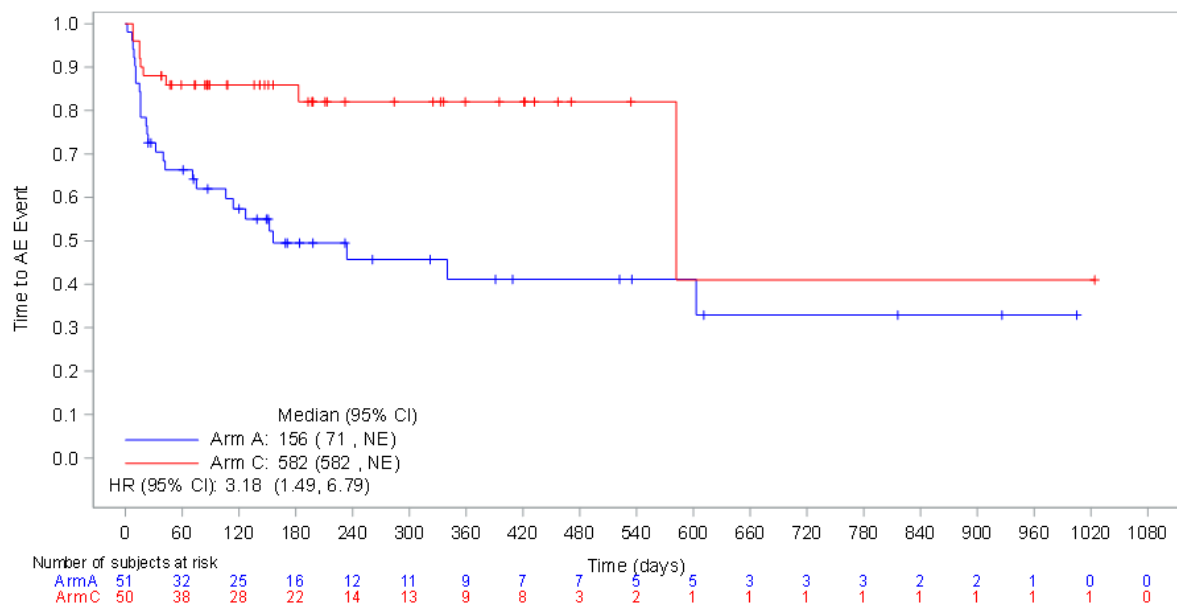


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Appetitmangel“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

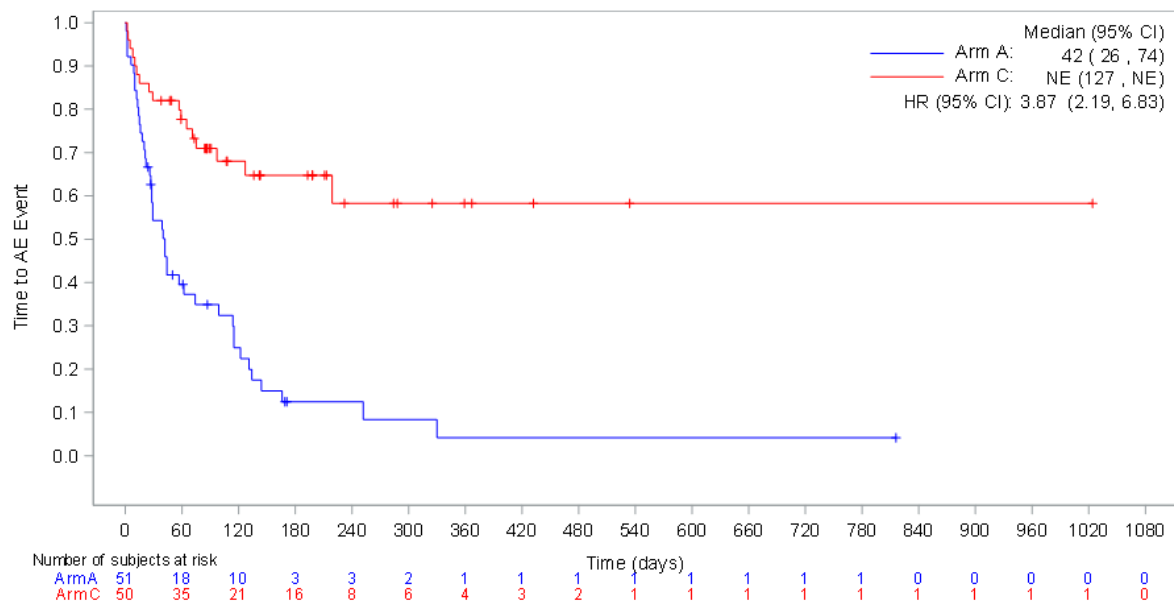


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

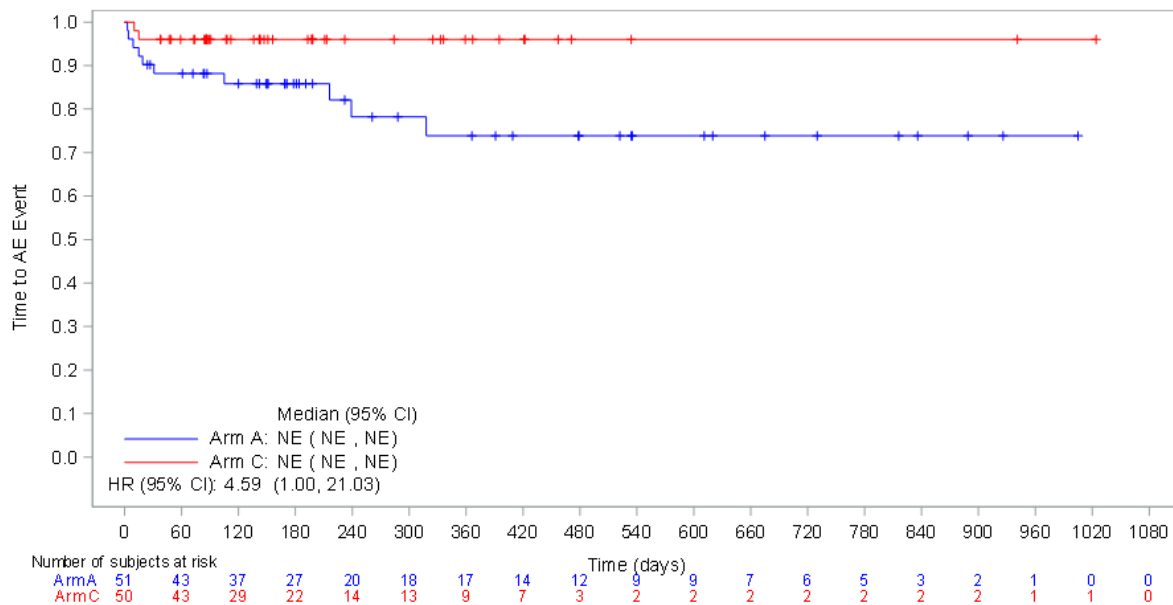


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

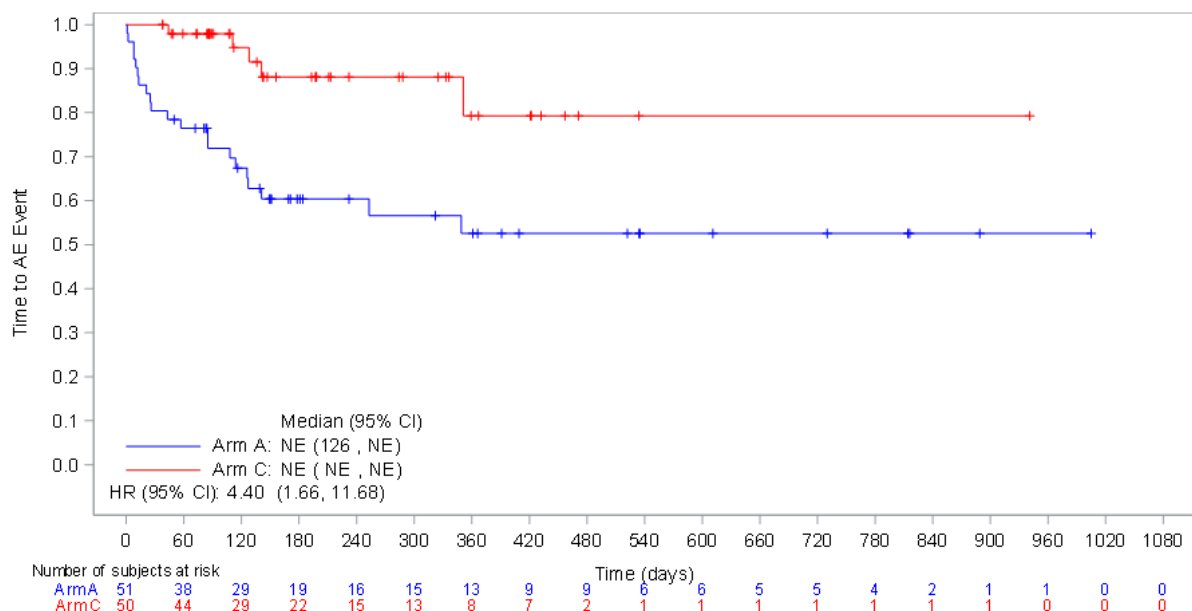


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

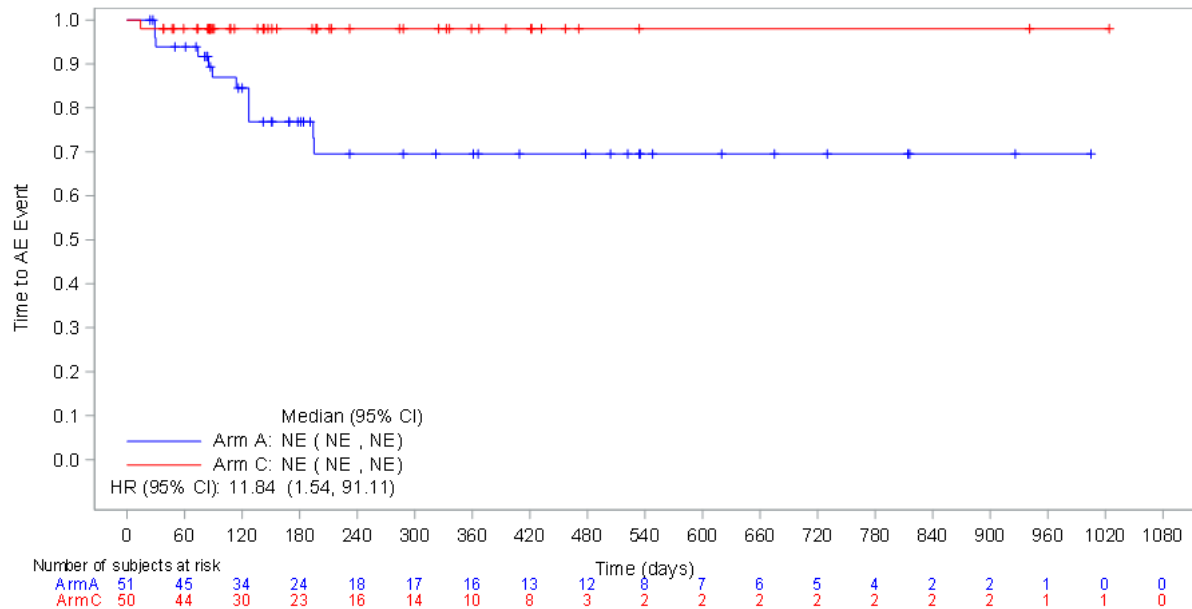


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Hypothyreoidismus“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

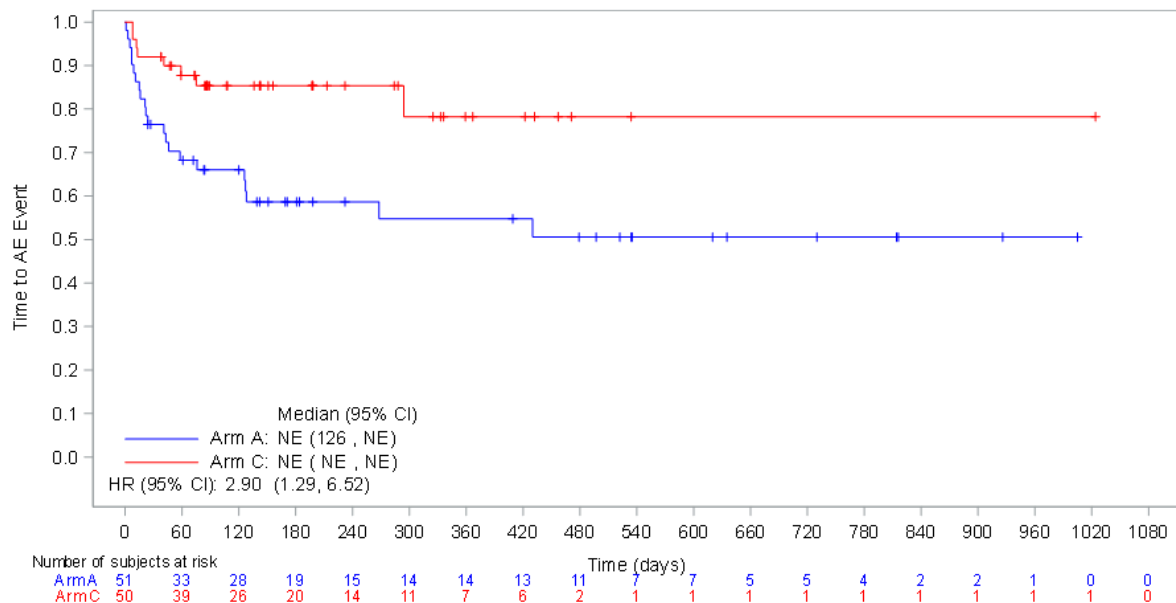


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

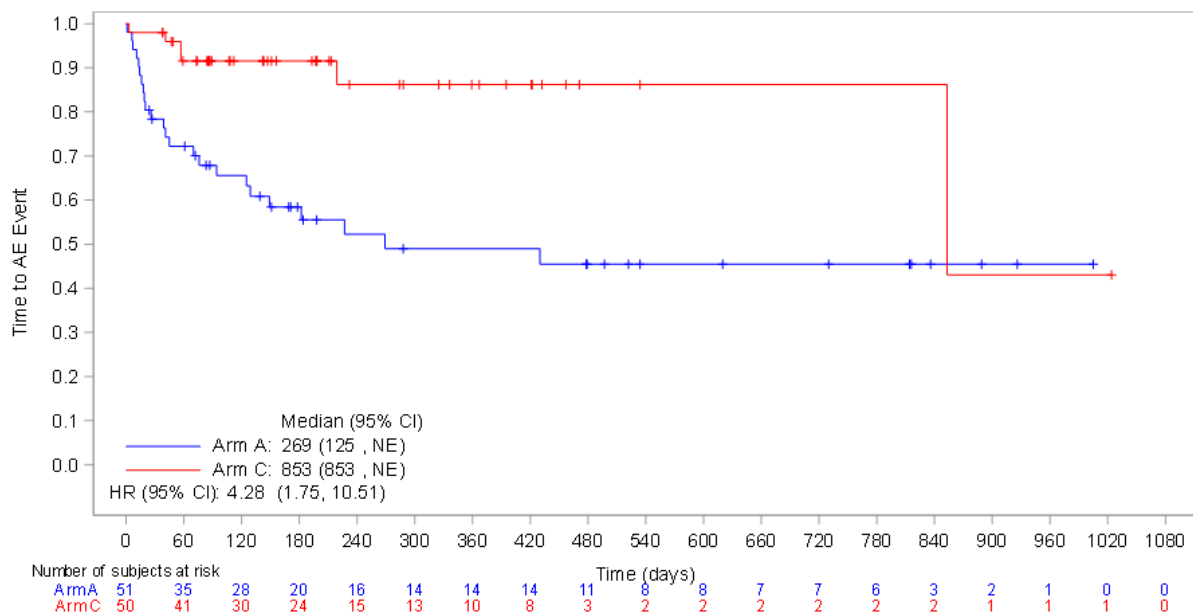


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

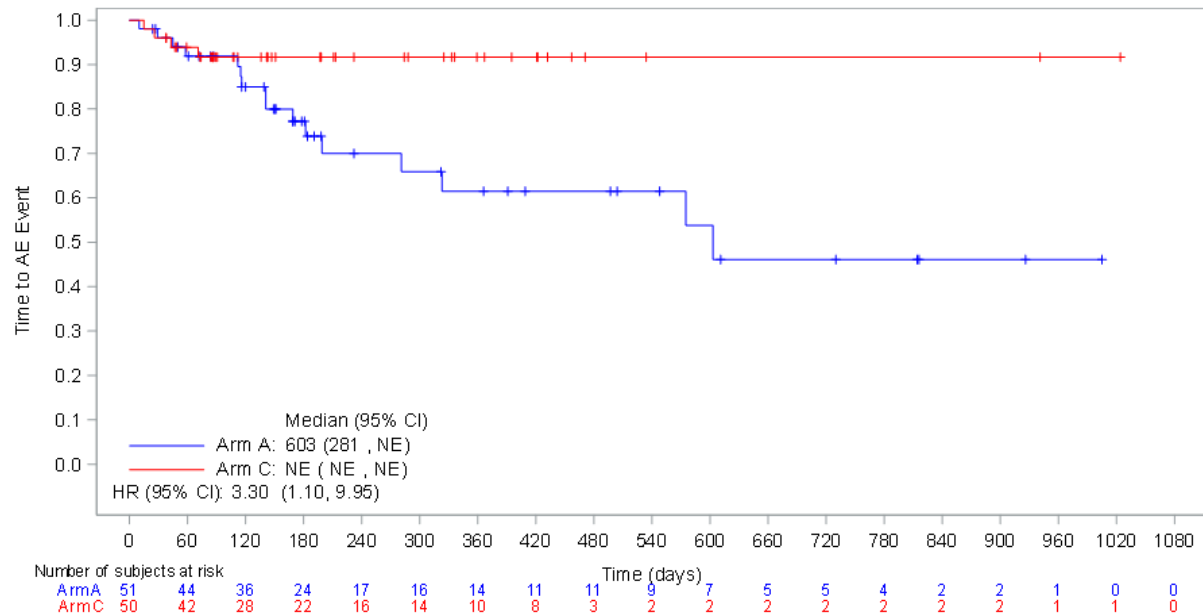


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Gewichtsabnahme“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

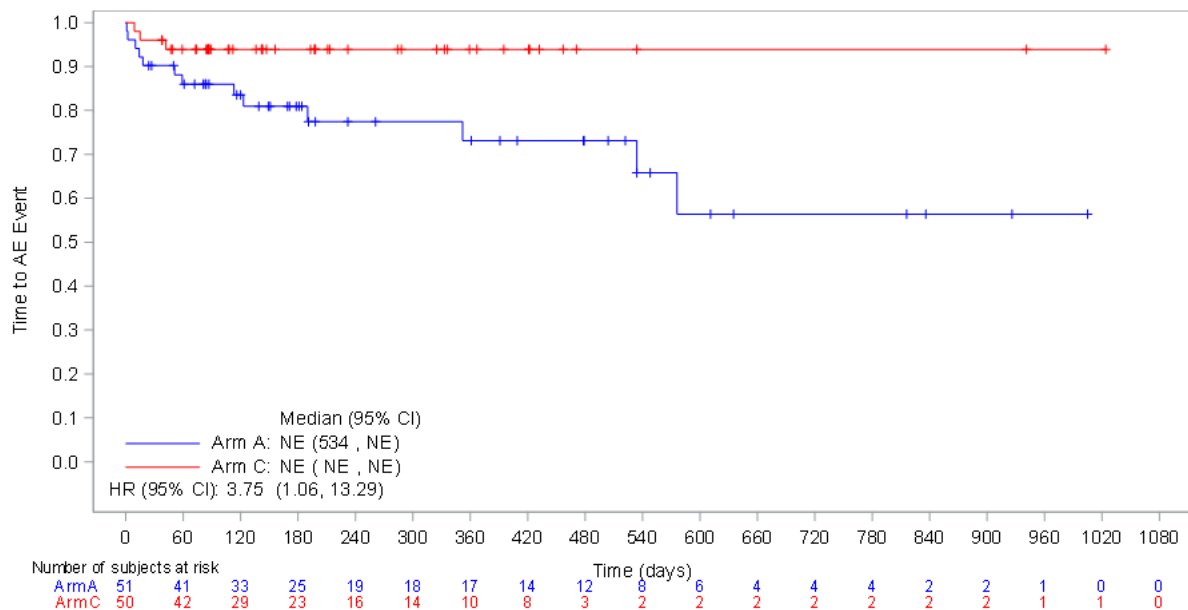


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0,83 [0,26; 2,63]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	14/51 (27,5)	904 [553; 904]	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	1,43 [0,58; 3,50]

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	3,21 [0,36; 28,91]
Erkrankungen des Nervensystems					
	5/51 (9,8)	NE [636; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	1,31 [0,31; 5,64]
Psychiatrische Erkrankungen					
	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	2,27 [0,45; 11,40]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	9/50 (18,0)	NE [421; NE]	0,15 [0,03; 0,72]
Gefäßerkrankungen					
	8/51 (15,7)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	7,11 [0,88; 57,22]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	19/51 (37,3)	NE [197; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	6,53 [1,93; 22,14]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	10/51 (19,6)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	2,03 [0,63; 6,58]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	5/51 (9,8)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [365; NE]	1,04 [0,28; 3,91]
Untersuchungen					
	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	1,47 [0,42; 5,08]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.					

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der schweren UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR 0,15; 95 %-KI [0,03; 0,72]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie und für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR 6,53; 95 %-KI [1,93; 22,14]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ war der Unterschied nicht berechenbar. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-35).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in den nachfolgenden Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

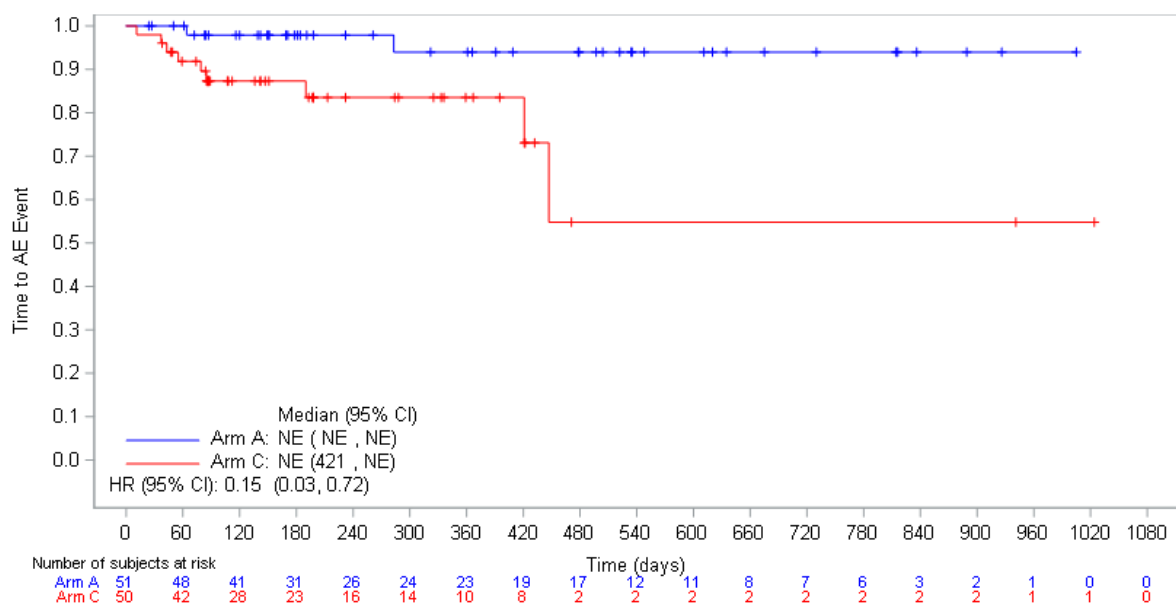


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach

SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

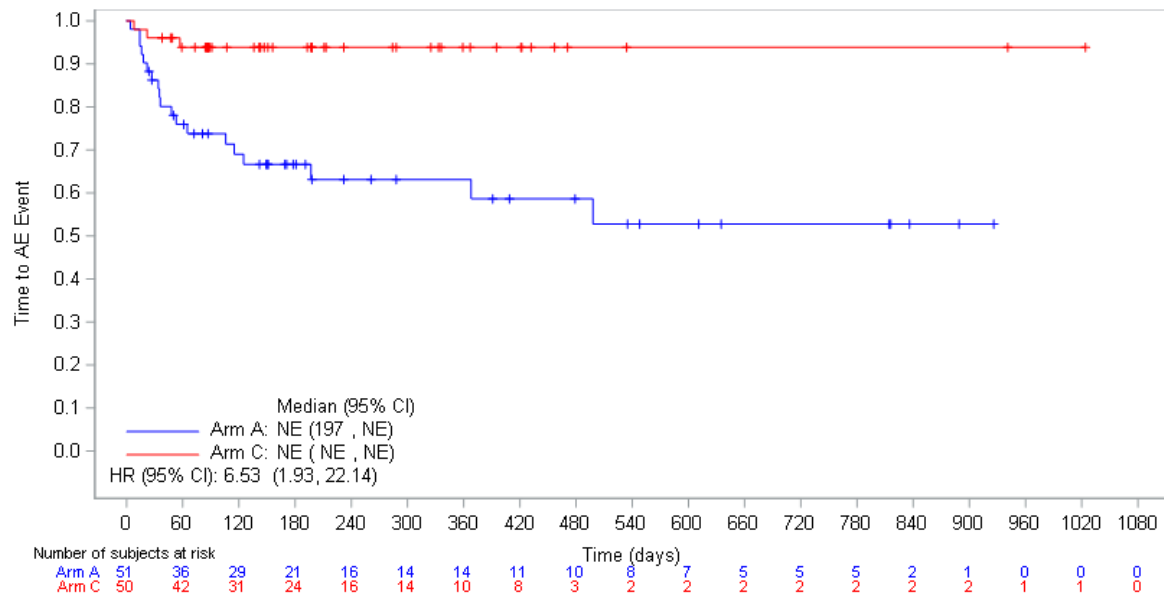


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Appetitmangel	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Diarrhoe	10/51 (19,6)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	9,22 [1,18; 72,19]
Atemnot	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [422; NE]	0,19 [0,02; 1,71]
Fatigue	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Hyperglykämie	0	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	NE
Hypertonie	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	6,02 [0,74; 49,34]
Hypertriglyceridämie	5/51 (9,8)	904 [904; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,30; 4,22]
Anämie	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0,50 [0,14; 1,83]
Übelkeit	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Pneumonitis	0	NE [NE; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	NE
Akutes Nierenversagen	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Thrombozytopenie	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Dehydration	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Erbrechen	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der schweren UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die PT „Diarrhoe“ (HR 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-36).

Die Kaplan-Meier-Kurve zu dem PT „Diarrhoe“ mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ist in der nachfolgenden Abbildung 4-27 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

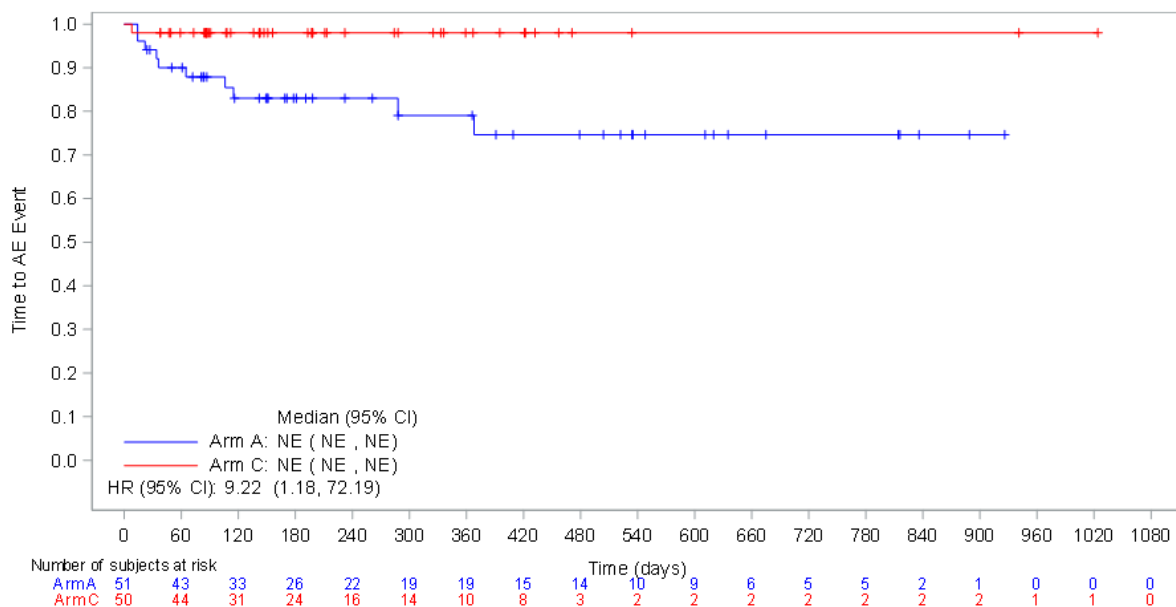


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

SOC	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	1,55 [0,44; 5,38]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	5,22 [0,63; 43,61]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	3,29 [0,37; 29,57]
Erkrankungen des Nervensystems					
	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	0,54 [0,13; 2,28]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	5/51 (9,8)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	9/50 (18,0)	NE [421; NE]	0,20 [0,05; 0,76]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	1,17 [0,33; 4,19]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	5/51 (9,8)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [365; NE]	0,77 [0,22; 2,70]
Untersuchungen					
	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	1,46 [0,26; 8,11]

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
Eisai Inc. 2016

Für die Time-To-Event-Analyse der SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR 0,20; 95 %-KI [0,05; 0,76]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-37).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in der nachfolgenden Abbildung 4-28 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

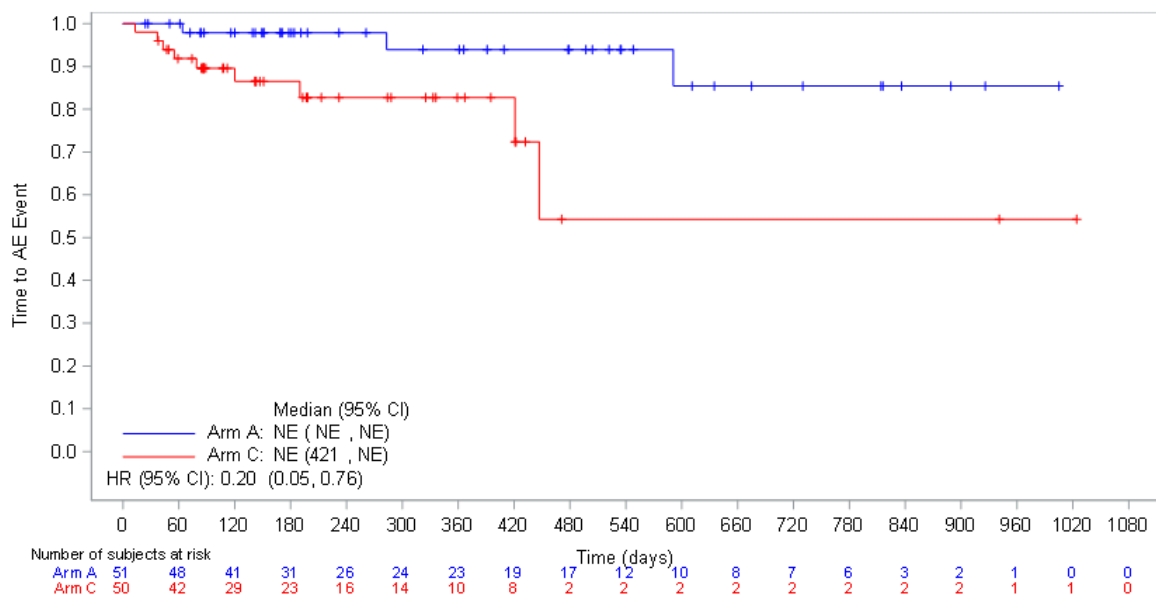


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Diarrhoe	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Anämie	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,19; 3,20]
Pneumonitis	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	0,19 [0,02; 2,10]
Akutes Nierenversagen	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Thrombozytopenie	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Dehydration	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der SUE bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-38).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

In der Studie 205 traten keine UE, unabhängig vom Schweregrad, bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auf (Eisai Inc. 2015a).

Tabelle 4-39: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

SOC PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51	2 (3,9)	50	0
Thrombozytopenie	51	2 (3,9)	50	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51	2 (3,9)	50	0
Hyperkaliämie	51	1 (2,0)	50	0
Hypokaliämie	51	1 (2,0)	50	0
Hypomagnesiämie	51	1 (2,0)	50	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	51	1 (2,0)	50	0
Arthralgie	51	1 (2,0)	50	0
Erkrankungen des Nervensystems	51	2 (3,9)	50	1 (2,0)
Rückenmarkskompression	51	0	50	1 (2,0)
Zerebralblutung	51	1 (2,0)	50	0
Konvulsion	51	1 (2,0)	50	0
Psychiatrische Erkrankungen	51	1 (2,0)	50	0
Verwirrheitszustand	51	1 (2,0)	50	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	51	2 (3,9)	50	0
Proteinurie	51	2 (3,9)	50	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51	1 (2,0)	50	4 (8,0)
Pneumonitis	51	0	50	2 (4,0)
Lungenembolie	51	0	50	1 (2,0)
Atemnot	51	1 (2,0)	50	1 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51	1 (2,0)	50	0
Magenblutung	51	1 (2,0)	50	0
Diarrhoe	51	1 (2,0)	50	0
Affektionen der Leber und Gallenblase	51	1 (2,0)	50	0
Leberschmerzen	51	1 (2,0)	50	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51	0	50	1 (2,0)
Escherichia-Sepsis	51	0	50	1 (2,0)

SOC PT	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus	
	N	n (%)	N	n (%)
Untersuchungen	51	2 (3,9)	50	0
ALT erhöht	51	1 (2,0)	50	0
AST erhöht	51	1 (2,0)	50	0
Gewichtsabnahme	51	1 (2,0)	50	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	51	1 (2,0)	50	0
Penisödem	51	1 (2,0)	50	0
Patienten mit zwei oder mehr UE mit demselben PT werden für den betreffenden PT nur einmal gezählt. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; N: Anzahl der Patienten des SAS; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quellen: Eisai Inc. 2015a, 2020b				

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, lag bei 12 Patienten (23,5 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und sechs Patienten (12,0 %) unter Everolimus-Monotherapie (Eisai Inc. 2015a). Mit Ausnahme von Thrombozytopenie im Kombinationsarm und Pneumonitis im Everolimus-Arm bei jeweils zwei Patienten trat kein UE, das zum Therapieabbruch führte, bei mehr als einem Patienten in den beiden Studienarmen auf (Tabelle 4-39).

Die Anzahl der Patienten mit einem UE nach SOC und PT, differenziert nach CTCAE-Schweregraden kann dem CSR entnommen werden (Eisai Inc. 2015a).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Gesamtrate CSE	39/51 (76,4)	43 [26; 73]	31/50 (62,0)	85 [43; 220]	1,26 [0,78; 2,04]
Schwere CSE ^c	19/51 (37,3)	NE [184; NE]	6/50 (12,0)	NE [421; NE]	2,88 [1,14; 7,26]
Schwer- wiegende CSE	13/51 (25,5)	NE [434; NE]	4/50 (8,0)	NE [421; NE]	2,64 [0,85; 8,19]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard- Modell ermittelt.					

c: Schwere CSE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events);

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

Eisai Inc. 2016

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die Kategorien CSE-Gesamtrate und schwerwiegende CSE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie schwere CSE entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 (HR 2,88; 95 %-KI [1,14; 7,26]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Everolimus in Monotherapie (Tabelle 4-40).

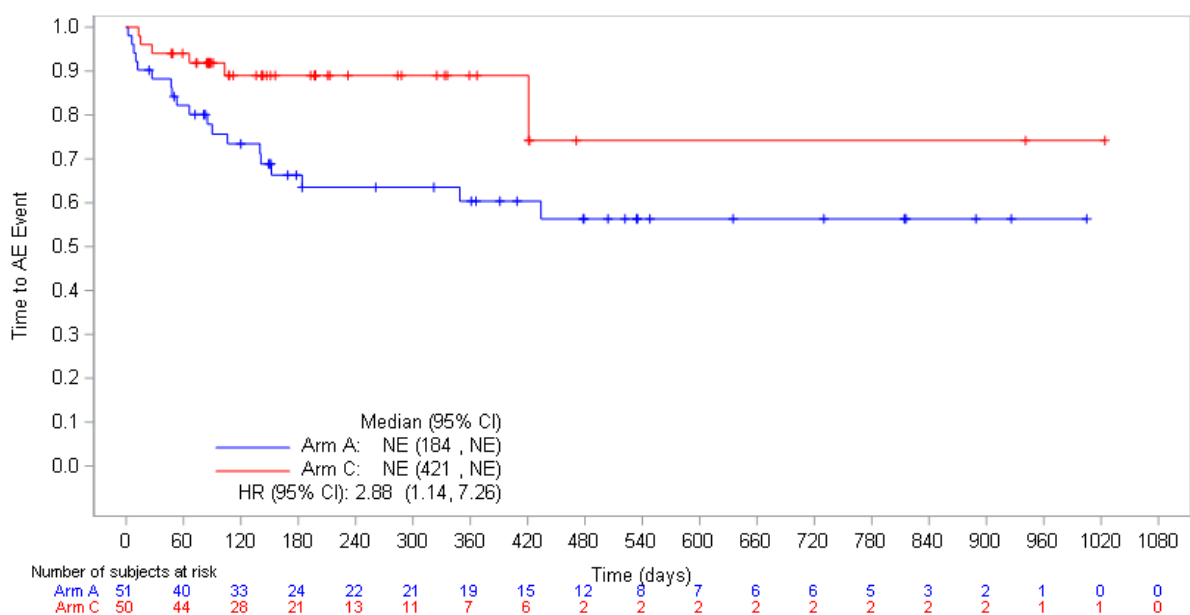


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

CSE	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	0	NE [NE; NE]	3/50 (6,0)	NE [423; NE]	NE
Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,09; 4,78]
Darmperforation / Fistelbildung	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Blutung	17/51 (33,3)	622 [358; NE]	14/50 (28,0)	863 [279; NE]	0,98 [0,48; 2,01]
Hypertonie	22/51 (43,1)	NE [126; NE]	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	4,74 [1,79; 12,54]
Hypokalzämie	4/51 (7,8)	NE [563; NE]	2/50 (4,0)	NE [422; NE]	1,12 [0,19; 6,57]
Hepatische Ereignisse ^c	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	5/50 (10,0)	NE [392; NE]	1,23 [0,39; 3,92]
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	6/50 (12,0)	NE [422; NE]	0,84 [0,27; 2,62]
Proteinurie	12/51 (23,6)	NE [764; NE]	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	1,55 [0,61; 3,96]
QTc-Verlängerung	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Renale Ereignisse ^d	9/51 (17,6)	NE [792; NE]	6/50 (12,0)	NE [365; NE]	1,14 [0,40; 3,28]
Venöse thromboembolische Ereignisse	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	1,27 [0,21; 7,66]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: schließen Leberversagen / Leberschaden ein d: schließen Nierenversagen / Nierenfunktionsstörung ein CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PPE: Palmar-plantare Erythrodyssäthesie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der CSE nach SMQ und SGQ zeigte sich für „Hypertonie“ (HR 4,74; 95 %-KI [1,79; 12,54]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Für die übrigen CSE ergaben sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-41).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu dem CSE „Hypertonie“ mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ist in der nachfolgenden Abbildung 4-30 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den CSE mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

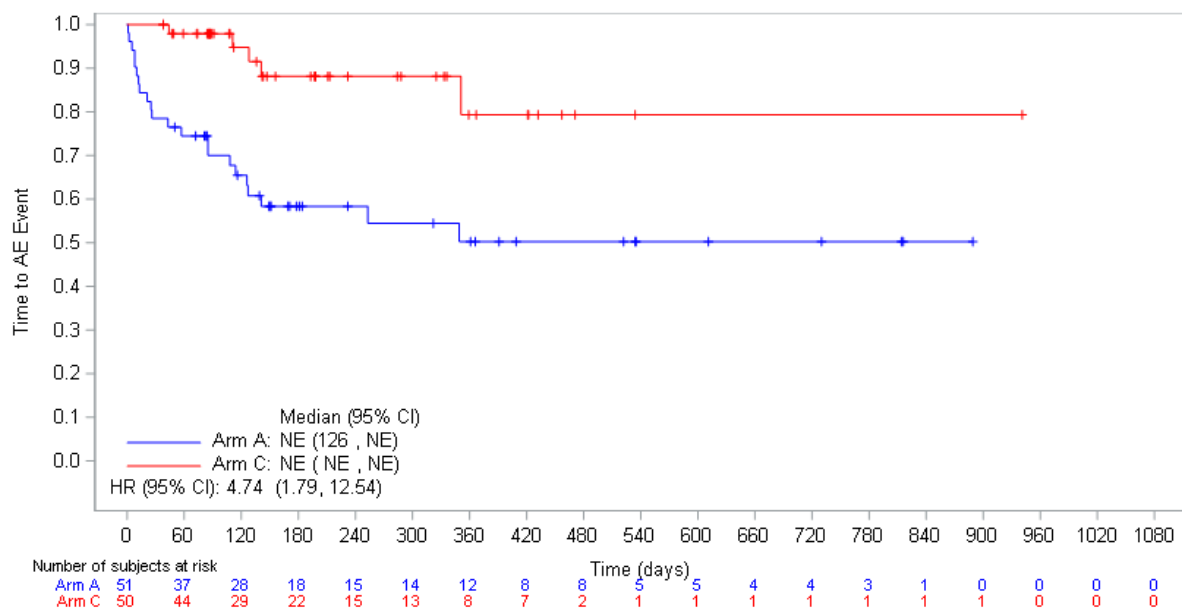


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Hypertonie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

CSE	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	0	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	NE
Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,04; 9,81]
Darmperforation / Fistelbildung	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Blutung	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [421; NE]	3,33 [0,37; 30,12]
Hypertonie	7/51 (13,7)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	6,02 [0,74; 49,34]
Hypokalzämie	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Hepatische Ereignisse ^c	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,16; 19,42]
Proteinurie	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	1,54 [0,14; 16,99]
Renale Ereignisse ^d	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	3,07 [0,33; 28,21]
Venöse thromboembolische Ereignisse	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	1,72 [0,15; 19,23]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: schließen Leberversagen / Leberschaden ein d: schließen Nierenversagen / Nierenfunktionsstörung ein CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SMQ und SGQ ergaben sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-42).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

CSE	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]
Arterielle thromboembolische Ereignisse	0	NE [NE; NE]	2/50 (6,0)	NE [NE; NE]	NE
Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,04; 9,81]
Darmperforation / Fistelbildung	1/51 (2,0)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Blutung	3/51 (5,9)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [421; NE]	2,34 [0,24; 22,95]
Hepatische Ereignisse ^c	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Renale Ereignisse ^d	5/51 (9,8)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE
Venöse thromboembolische Ereignisse	2/51 (3,9)	NE [NE; NE]	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	1,72 [0,15; 19,23]
a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: schließen Leberversagen / Leberschaden ein d: schließen Nierenversagen / Nierenfunktionsstörung ein CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2016					

Für die Time-To-Event-Analyse der schwerwiegenden CSE nach SMQ und SGQ ergaben sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-43)

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Die nachfolgende Tabelle 4-44 stellt die Anzahl der Patienten mit CSE dar, differenziert nach CTCAE-Schweregraden.

Tabelle 4-44: Anzahl der Patienten mit CSE nach Schweregrad nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

CSE	CTCAE Schweregrad	Lenvatinib + Everolimus N=51 n (%)	Everolimus N=50 n (%)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	1	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	0 (0,0)	1 (2,0)
	3	0 (0,0)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	1 (2,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen	1	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	1 (2,0)	1 (2,0)
	3	1 (2,0)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Darmperforation / Fistelbildung	1	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	0 (0,0)	0 (0,0)
	3	1 (2,0)	0 (0,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung	1	12 (23,5)	12 (24,0)
	2	1 (2,0)	1 (2,0)
	3	3 (5,9)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	1 (2,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1	5 (9,8)	2 (4,0)
	2	10 (19,6)	2 (4,0)
	3	7 (13,7)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalzämie	1	1 (2,0)	1 (2,0)
	2	1 (2,0)	1 (2,0)
	3	1 (2,0)	0 (0,0)
	4	1 (2,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatische Ereignisse ^a	1	3 (5,9)	4 (8,0)
	2	2 (3,9)	0 (0,0)
	3	2 (3,9)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)

CSE	CTCAE Schweregrad	Lenvatinib + Everolimus N=51 n (%)	Everolimus N=50 n (%)
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	1	2 (3,9)	4 (8,0)
	2	4 (7,8)	2 (4,0)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Proteinurie	1	2 (3,9)	5 (10,0)
	2	8 (15,7)	1 (2,0)
	3	2 (3,9)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
QTc-Verlängerung	1	2 (3,9)	0 (0,0)
	2	1 (2,0)	0 (0,0)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Renale Ereignisse ^b	1	2 (3,9)	2 (4,0)
	2	3 (5,9)	3 (6,0)
	3	4 (7,8)	1 (2,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Venöse thromboembolische Ereignisse	1	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	1 (2,0)	1 (2,0)
	3	1 (2,0)	0 (0,0)
	4	1 (2,0)	1 (2,0)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Schließen Leberversagen / Leberschaden ein

b: Schließen Nierenversagen / Nierenfunktionsstörung ein

CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine

Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events);

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodysästhesie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

(randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Eisai Inc. 2020b

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Region	Hämoglobinwert	Korrigiertes Serumkalzium	ECOG-PS	Hypertonie zu Studienbeginn
Gesamtüberleben (OS)							
205	•	•	•	•	•	•	•
Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand IIR							
205	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit (Gesamtrate UE)							
205	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit (SUE)							
205	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit (schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)							
205	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit (UE, die zum Therapieabbruch führten)							
205	•	•	•	•	•	•	•
CSE Proteinurie							
205	○	○	○	○	○	○	○
CSE Blutung							
205	○	○	○	○	○	○	○
CSE Hypertonie							
205	○	○	○	○	○	○	○
•: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse CSE: Klinisch signifikantes Ereignis (clinically significant event); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se							

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie 205 und Subgruppenmerkmale

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Region	Hämoglobinwert	Korrigiertes Serumkalzium	ECOG-PS	Hypertonie zu Studienbeginn
Gesamtüberleben (OS) – Datenschnitt 13.06.2014							
205	p=0,666	p=0,570	p=0,507	p=0,104	p=0,391	p=0,244	p=0,315
Gesamtüberleben (OS) – Datenschnitt 10.12.2014							
205	p=0,409	p=0,864	p=0,373	p=0,099	p=0,156	p=0,598	p=0,101
Gesamtüberleben (OS) – Datenschnitt 31.07.2015							
205	p=0,257	p=0,943	p=0,869	p=0,125	p=0,162	p=0,154	p=0,034
Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand IIR – Datenschnitt 13.06.2014							
205	p=0,151	p=0,358	p=0,372	p=0,418	p=0,231	p=0,150	p=0,007
Verträglichkeit (Gesamtrate UE)							
205	p=0,905	p=0,180	p=0,629	p=0,517	p=0,322	p=0,591	p=0,006
Verträglichkeit (SUE)							
205	p=0,392	p=0,162	p=0,722	p=0,917	p=0,976	p=0,211	p=0,761
Verträglichkeit (schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)							
205	p=0,466	p=0,447	p=0,605	p=0,508	p=0,942	p=0,101	p=0,830
Verträglichkeit (UE, die zum Therapieabbruch führten)							
205	p=0,877	p=0,053	p=0,990	p=0,175	p=0,100	p=0,196	p=0,828
CSE Proteinurie							
205	p=0,4451	p=0,9909	p=0,5485	p=0,2136	p=0,8461	p=0,8855	p=0,818

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Region	Hämoglobinwert	Korrigiertes Serumkalzium	ECOG-PS	Hypertonie zu Studienbeginn
CSE Blutung							
205	p=0,0199	p=0,1902	p=0,2312	p=0,2011	p=0,666	p=0,5867	p=0,232
CSE Hypertonie							
205	p=0,9904	p=0,3502	p=0,5342	p=0,9894	p=0,5067	p=0,1629	p=0,4434
CSE: Klinisch signifikantes Ereignis (clinically significant event); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Zur Untersuchung der Effektmodifikation wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 205 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Ethnie“ wird nicht dargestellt, da für die Subgruppenausprägung „Nicht-weiß“ die Anzahl der Patienten für die Durchführung einer explorativen Subgruppenanalyse zu klein war (n=3).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und die entsprechenden p-Werte der Tests auf Interaktion tabellarisch dargestellt. Dabei wurden p-Werte von $< 0,05$ als statistisch signifikante Interaktion interpretiert.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Datenschnitt: 13.06.2014						
Geschlecht						
Männlich	13/35 (37,1)	25,5 [20,8; 25,5]	21/38 (55,3)	17,5 [11,0; NE]	0,54 [0,27; 1,08]	0,666
Weiblich	6/16 (37,5)	NE [11,9; NE]	5/12 (41,7)	NE [5,0; NE]	0,73 [0,22; 2,40]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	10/31 (32,3)	NE [14,1; NE]	21/39 (53,8)	17,5 [10,6; NE]	0,51 [0,24; 1,08]	0,570
> 65	9/20 (45,0)	21,7 [11,9; 25,5]	5/11 (45,5)	NE [8,0; NE]	0,75 [0,25; 2,25]	
Region						
Europa	18/46 (39,1)	21,7 [15,9; 25,5]	18/36 (50,0)	19,6 [10,5; NE]	0,61 [0,32; 1,18]	0,507
USA	1/5 (20,0)	NE [5,0; NE]	8/14 (57,1)	15,0 [11,0; NE]	0,29 [0,04; 2,34]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	18/33 (54,5)	20,8 [11,9; 25,5]	19/31 (61,3)	15,0 [10,5; 21,4]	0,72 [0,38; 1,38]	0,104
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8)	NE [11,8; NE]	0,116 [0,01; 0,95]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	16/45 (35,6)	25,5 [20,8; 25,5]	19/42 (45,2)	19,6 [11,8; NE]	0,66 [0,34; 1,29]	0,391
≥ 10	3/6 (0,0)	21,7 [3,9; 21,7]	7/8 (87,5)	9,6 [3,7; 12,2]	0,34 [0,09; 1,33]	
ECOG-PS						
0	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	14/28 (50,0)	19,6 [12,2; NE]	0,33 [0,12; 0,93]	0,244
1	14/24 (58,3)	20,8 [10,7; 25,5]	12/22 (54,5)	11,4 [5,9; NE]	0,72 [0,33; 1,56]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	13/36 (36,1)	25,5 [15,9; 25,5]	17/36 (47,2)	19,6 [11,8; NE]	0,70 [0,34; 1,45]	0,315
Nein	6/15 (40,0)	NE [11,1; NE]	9/14 (64,3)	12,2 [3,0; NE]	0,37 [0,13; 1,04]	
Datenschnitt: 10.12.2014						
Geschlecht						
Männlich	15/35 (42,9)	25,9 [20,5; NE]	26/38 (68,4)	15,4 [11,0; 19,6]	0,49 [0,26; 0,92]	0,409
Weiblich	9/16 (56,3)	19,1 [11,9; NE]	7/12 (58,3)	19,5 [5,0; NE]	0,80 [0,30; 2,16]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	13/31 (41,9)	NE [12,6; NE]	25/39 (64,1)	15,4 [10,6; 21,4]	0,53 [0,27; 1,04]	0,864
> 65	11/20 (55,0)	21,8 [11,9; NE]	8/11 (72,7)	15,7 [8,0; NE]	0,59 [0,24; 1,46]	
Region						
Europa	23/46 (50,0)	25,5 [15,9; NE]	24/36 (66,7)	15,4 [10,5; 20,6]	0,59 [0,33; 1,04]	0,373
USA	1/5 (20,0)	NE [5,0; NE]	9/14 (64,3)	16,1 [11,0; NE]	0,22 [0,03; 1,75]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	22/33 (66,7)	16,4 [11,9; 25,5]	24/31 (77,4)	13,3 [10,5; 17,5]	0,69 [0,38; 1,22]	0,099
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	9/19 (47,4)	NE [11,8; NE]	0,17 [0,04; 0,80]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	21/45 (46,7)	25,5 [16,4; NE]	25/42 (59,5)	17,5 [11,8; NE]	0,66 [0,37; 1,19]	0,156
≥ 10	3/6 (50,0)	21,7 [3,9; NE]	8/8 (100,0)	9,6 [3,7; 12,2]	0,23 [0,06; 0,88]	
ECOG-PS						
0	9/27 (33,3)	NE [20,5; NE]	17/28 (60,7)	17,3 [12,2; NE]	0,46 [0,20; 1,03]	0,598
1	15/24 (62,5)	20,8 [10,7; 25,9]	16/22 (72,7)	11,4 [5,9; 19,5]	0,61 [0,30; 1,24]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	18/36 (50,0)	25,5 [15,9; NE]	22/36 (61,1)	18,4 [11,8; NE]	0,74 [0,40; 1,38]	0,101
Nein	6/15 (40,0)	NE [11,1; NE]	11/14 (78,6)	12,2 [3,0; 15,7]	0,28 [0,10; 0,75]	
Datenschnitt: 31.07.2015						
Geschlecht						
Männlich	20/35 (57,1)	25,9 [20,8; NE]	29/38 (76,3)	15,4 [11,0; 19,6]	0,54 [0,30; 0,95]	0,257
Weiblich	12/16 (75,0)	18,7 [10,5; 32,2]	8/12 (66,7)	19,5 [5,0; NE]	01,00 [0,41; 2,44]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	19/31 (61,3)	25,1 [12,6; 32,2]	29/39 (74,4)	15,4 [10,6; 21,4]	0,64 [0,36; 1,15]	0,943
> 65	13/20 (65,0)	25,5 [11,9; NE]	8/11 (72,7)	15,7 [8,0; NE]	0,67 [0,28; 1,61]	
Region						
Europa	29/46 (63,0)	25,1 [15,9; 27,8]	27/36 (75,0)	15,4 [10,5; 21,4]	0,63 [0,37; 1,07]	0,869
USA	3/5 (60,0)	32,1 [5,0; NE]	10/14 (71,4)	16,1 [11,0; NE]	0,56 [0,15; 2,05]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	26/33 (78,8)	16,4 [11,1; 25,5]	24/31 (77,4)	13,3 [10,5; 17,5]	0,81 [0,47; 1,42]	0,125
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	6/18 (33,3)	NE [27,8; NE]	13/19 (68,4)	22,3 [11,8; NE]	0,34 [0,13; 0,89]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	27/45 (60,0)	25,5 [16,4; 32,2]	29/42 (69,0)	17,5 [11,8; 23,7]	0,72 [0,42; 1,21]	0,162
≥ 10	5/6 (83,3)	23,1 [3,9; 27,8]	8/8 (100,0)	9,6 [3,7; 12,2]	0,29 [0,09; 0,92]	
ECOG-PS						
0	11/27 (40,7)	NE [20,5; NE]	21/28 (75,0)	17,3 [12,2; 23,7]	0,42 [0,20; 0,88]	0,154
1	21/24 (87,5)	20,9 [10,7; 25,5]	16/22 (72,7)	11,4 [5,9; 19,5]	0,86 [0,45; 1,66]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	24/36 (66,7)	24,8 [15,9; 27,5]	24/36 (66,7)	18,4 [11,8; 23,7]	0,87 [0,50; 1,54]	0,034
Nein	8/15 (53,3)	32,2 [10,5; NE]	13/14 (92,9)	12,2 [3,0; 15,7]	0,28 [0,11; 0,68]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2016						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS ergab sich zum Datenschnitt 31.07.2015 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hypertonie zu Studienbeginn“. Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Datenschnitt 13.06.2014: HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]; Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]; Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97], vgl. Tabelle 4-22). Für die beiden früheren Datenschnitte (13.06.2014 und 10.12.2014) konnte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und „Hypertonie zu Studienbeginn“ sowie den anderen subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt werden. Somit konnte kein über die Datenschnitte konsistenter und damit für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden (Tabelle 4-47). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zur Subgruppe „Hypertonie zu Studienbeginn“ sind in Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 dargestellt.

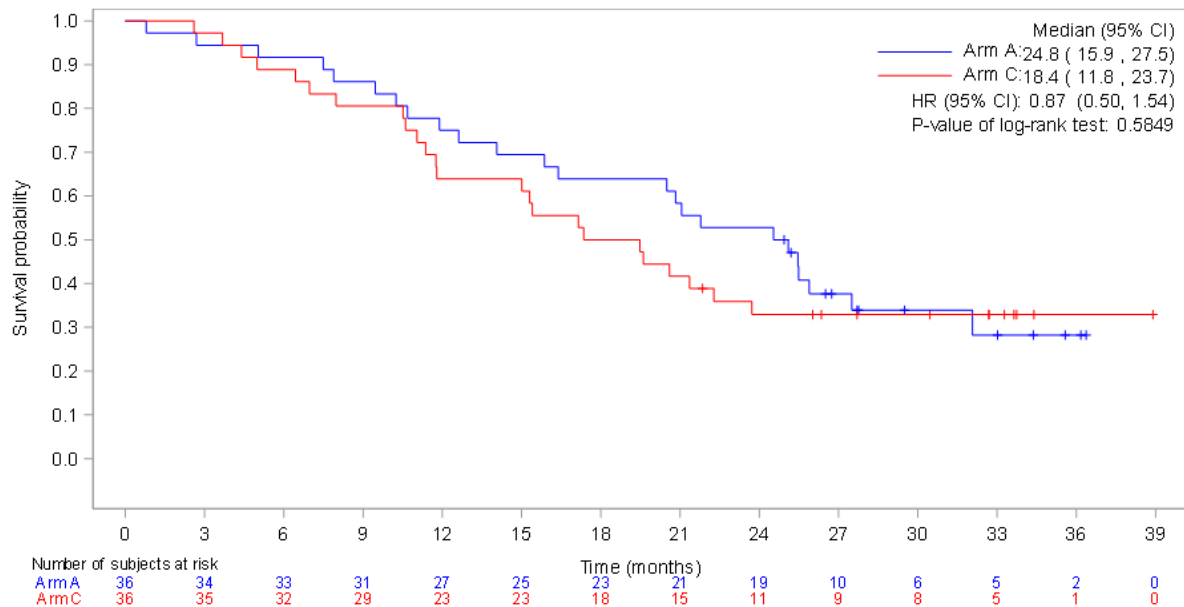


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben (overall survival);

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

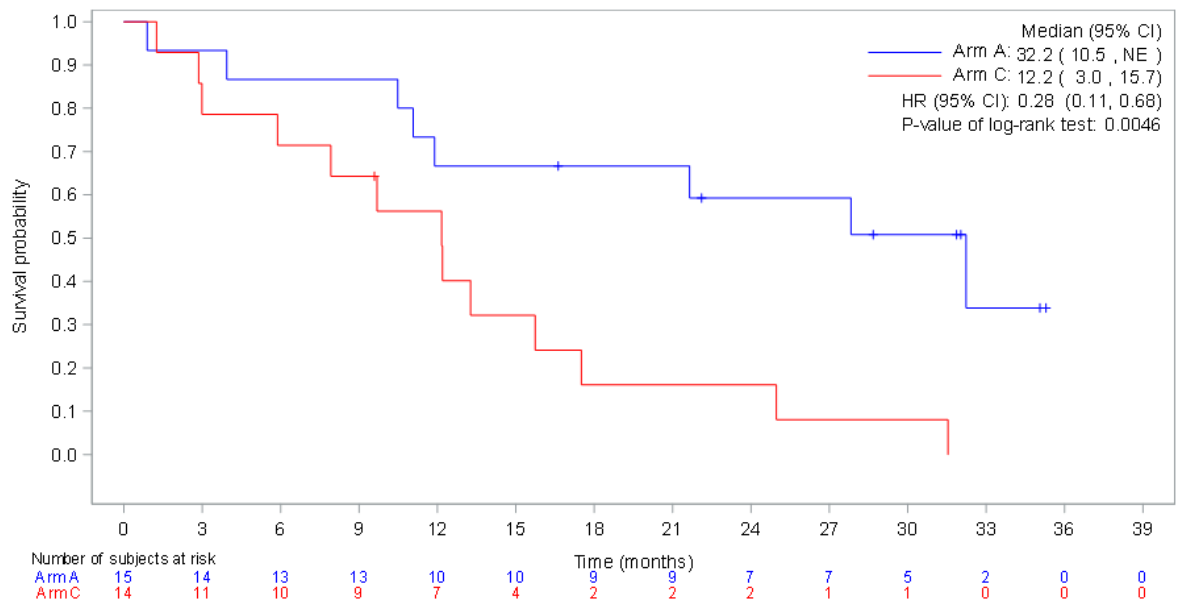


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);
 OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Eisai Inc. 2020b

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	13/35 (37,1)	13,0 [8,6; NE]	22/38 (57,9)	5,3 [3,6; 7,4]	0,34 [0,17; 0,67]	0,151
Weiblich	11/16 (68,8)	7,4 [3,5; 17,5]	7/12 (58,3)	8,4 [3,0; 12,7]	0,80 [0,31; 2,08]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	13/31 (41,9)	13,0 [10,9; NE]	23/39 (59,0)	5,3 [3,6; 9,3]	0,36 [0,18; 0,72]	0,358
> 65	11/20 (55,0)	7,4 [5,6; 12,9]	6/11 (54,5)	5,7 [3,6; 12,7]	0,64 [0,24; 1,73]	
Region						
Europa	23/46 (50,0)	12,8 [7,4; 17,5]	21/36 (58,3)	5,7 [3,6; 9,4]	0,51 [0,28; 0,93]	0,372
USA	1/5 (20,0)	11,2 [NE; NE]	8/14 (57,1)	5,6 [1,8; 11,1]	0,19 [0,02; 1,52]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	13/33 (39,4)	11,1 [5,6; NE]	15/31 (48,4)	5,6 [3,5; 10,7]	0,56 [0,27; 1,19]	0,418
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	11/18 (61,1)	13,0 [8,6; 17,5]	14/19 (73,7)	5,6 [3,6; 9,3]	0,36 [0,16; 0,80]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	22/45 (48,9)	12,8 [7,4; 17,5]	24/42 (57,1)	5,6 [3,6; 9,4]	0,52 [0,29; 0,93]	0,231
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [2,7; NE]	5/8 (62,5)	3,6 [1,8; 10,7]	0,18 [0,03; 0,93]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG-PS						
0	11/27 (40,7)	17,5 [11,2; NE]	20/28 (71,4)	5,6 [3,6; 9,4]	0,31 [0,15; 0,65]	0,150
1	13/24 (54,2)	5,9 [3,5; 11,1]	9/22 (40,9)	5,7 [3,0; 10,7]	0,71 [0,30; 1,68]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	18/36 (50,0)	12,8 [5,6; 13,0]	20/36 (55,6)	5,7 [4,4; 10,7]	0,68 [0,36; 1,29]	0,007
Nein	6/15 (40,0)	NE [5,9; NE]	9/14 (64,3)	3,6 [1,8; 7,5]	0,12 [0,04; 0,36]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2016						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hypertonie zu Studienbeginn“ (p=0,007). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79], vgl. Tabelle 4-25). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-48). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) zur Subgruppe „Hypertonie zu Studienbeginn“ sind in Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34 dargestellt.

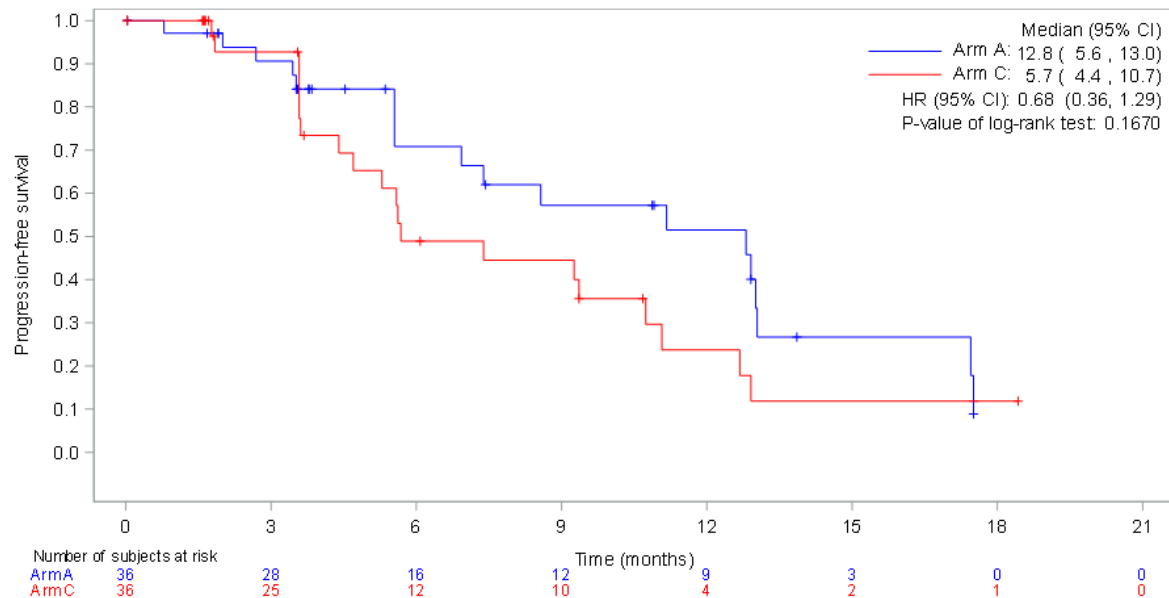


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

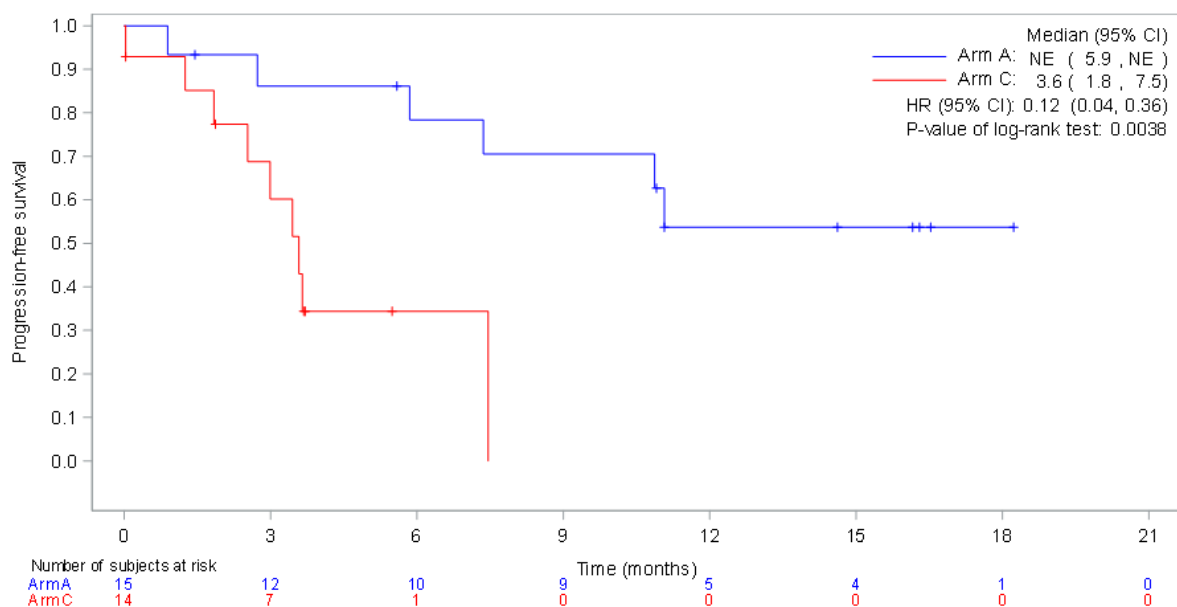


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit der Studie 205 tabellarisch und, sofern zutreffend, grafisch dargestellt, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, der ersten UE entsprechend den spezifizierten Häufigkeiten nach SOC/PT sowie der ersten CSE. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Time-to-first-Event Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	35/35 (100)	4 [2; 6]	38/38 (100)	8 [5; 8]	1,56 [0,98; 2,49]	0,905
Weiblich	16/16 (100)	4 [1; 8]	12/12 (100)	7 [1; 12]	1,48 [0,68; 3,22]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	31/31 (100)	4 [1; 7]	39/39 (100)	8 [4; 8]	1,26 [0,78; 2,04]	0,180
> 65	20/20 (100)	4 [1; 8]	11/11 (100)	6 [2; 15]	2,38 [1,08; 5,23]	
Region						
Europa	46/46 (100)	4 [2; 6]	36/36 (100)	8 [6; 8]	1,64 [1,05; 2,58]	0,629
USA	5/5 (100)	1 [1; 12]	14/14 (100)	5 [2; 12]	1,25 [0,45; 3,48]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	33/33 (100)	3 [1; 5]	31/31 (100)	8 [4; 10]	1,67 [1,01; 2,75]	0,512
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	18/18 (100)	6 [1; 8]	19/19 (100)	6 [3; 8]	1,27 [0,66; 2,45]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	45/45 (100)	4 [2; 6]	42/42 (100)	8 [6; 9]	1,63 [1,06; 2,51]	0,322
≥ 10	6/6 (100)	3 [1; 7]	8/8 (100)	2 [1; 6]	0,91 [0,32; 2,64]	
ECOG-PS						
0	27/27 (100)	5 [2; 8]	28/28 (100)	8 [6; 10]	1,63 [0,95; 2,82]	0,591
1	24/24 (100)	3 [1; 5]	22/22 (100)	6 [2; 8]	1,31 [0,73; 2,35]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	38/38 (100)	4 [1; 5]	36/36 (100)	8 [5; 10]	2,24 [1,39; 3,63]	0,006
Nein	13/13 (100)	6 [2; 15]	14/14 (100)	6 [1; 8]	0,61 [0,28; 1,32]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hypertonie zu Studienbeginn“ (p=0,006). Der Effektschätzer der Subgruppenausprägung „Ja“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,50; 95 %-KI [1,01; 2,25], vgl. Tabelle 4-32). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-49). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zur Subgruppe „Hypertonie zu Studienbeginn“ sind in Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36 dargestellt.

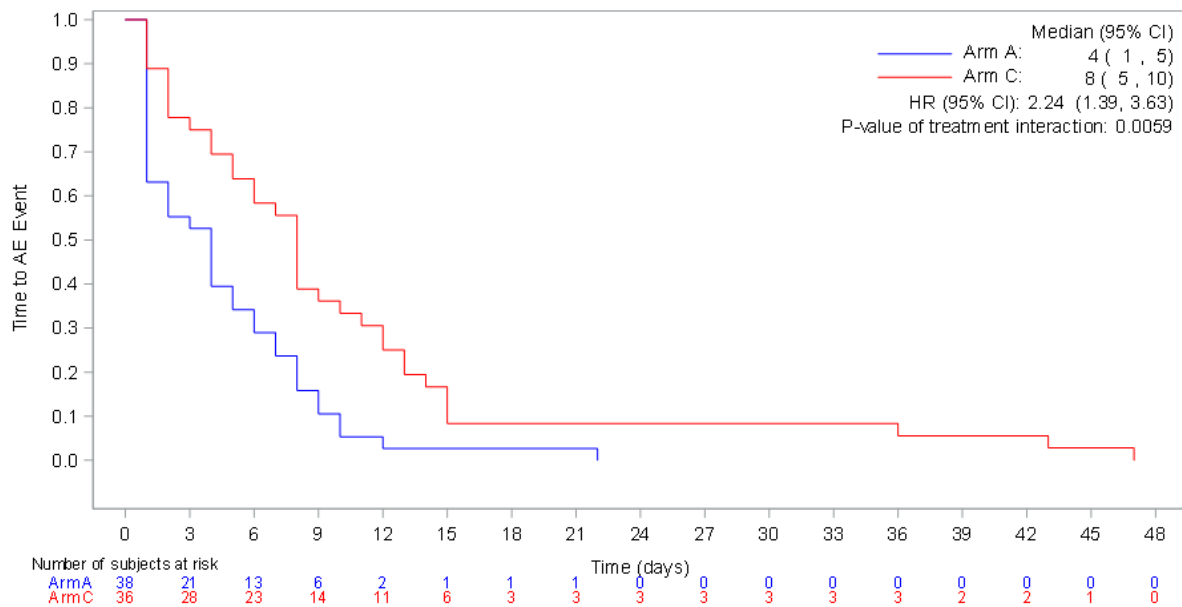


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

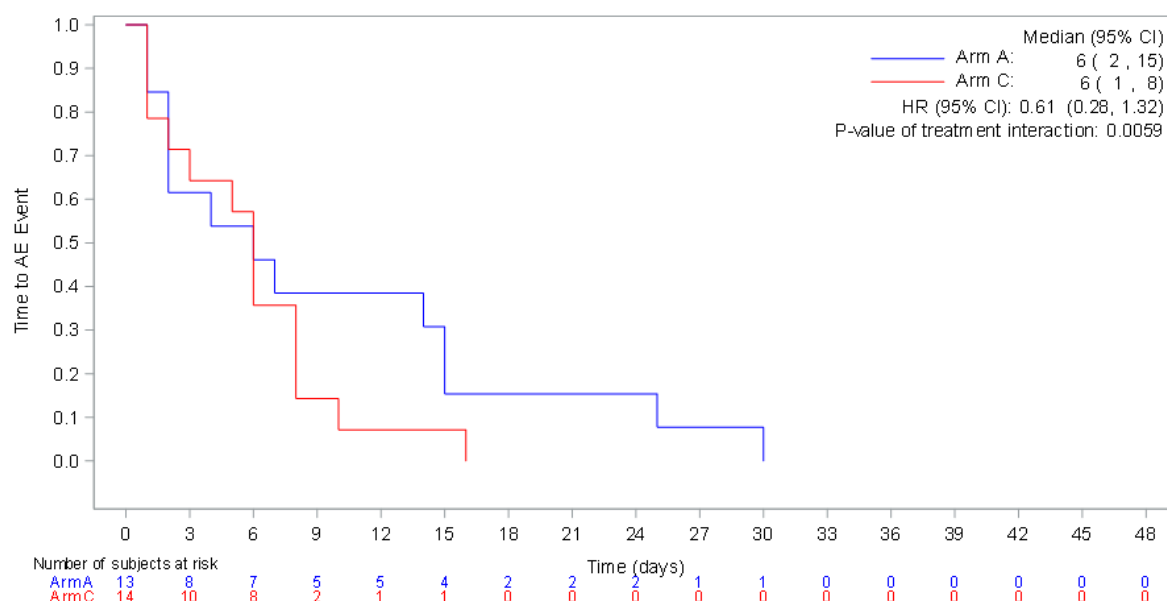


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Gefäßerkrankungen“, „endokrine Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-33). Die Subgruppenanalysen zu diesen vier SOC sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet (Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Tabelle 4-53).

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	32/35 (91,4)	22 [15; 30]	20/38 (52,6)	57 [27; NE]	2,33 [1,32; 4,10]	0,331

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Weiblich	11/16 (68,8)	40 [13; 234]	7/12 (58,3)	127 [8; NE]	1,35 [0,52; 3,48]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	27/31 (87,1)	15 [13; 43]	22/39 (56,1)	56 [19; NE]	1,96 [1,11; 3,47]	0,673
> 65	16/20 (80,0)	30 [15; 106]	5/11 (45,5)	169 [27; NE]	2,51 [0,92; 6,87]	
Region						
Europa	39/46 (84,8)	19 [15; 32]	21/36 (58,3)	57 [19; NE]	1,89 [1,11; 3,22]	0,961
USA	4/5 (80,0)	43 [8; NE]	6/14 (42,9)	NE [22; NE]	1,82 [0,51; 6,47]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	28/33 (84,8)	23 [15; 40]	15/31 (48,4)	169 [42; NE]	2,55 [1,36; 4,78]	0,195
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	15/18 (83,3)	22 [9; 127]	12/19 (63,2)	29 [8; NE]	1,32 [0,61; 2,85]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	37/45 (82,2)	29 [15; 51]	22/42 (52,4)	127 [30; NE]	1,91 [1,12; 3,25]	0,291
≥ 10	6/6 (100)	10 [7; 43]	5/8 (62,5)	38 [8; NE]	3,87 [1,17; 12,84]	
ECOG-PS						
0	21/27 (77,8)	31 [14; 71]	19/28 (67,9)	42 [15; 169]	1,09 [0,58; 2,05]	0,006
1	22/24 (91,7)	16 [12; 28]	8/22 (36,4)	NE [30; NE]	4,59 [2,03; 10,35]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	34/38 (89,5)	26 [15; 32]	21/36 (58,3)	57 [27; NE]	2,00 [1,15; 3,46]	0,948
Nein	9/13 (69,2)	22 [9; NE]	6/14 (42,9)	NE [8; NE]	1,92 [0,68; 5,40]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ECOG-PS (p=0,006). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,98; 95 %-KI [1,22; 3,22], vgl. Tabelle 4-33). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-50). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm zur Subgruppe „ECOG-PS“ der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sind in Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38 dargestellt.

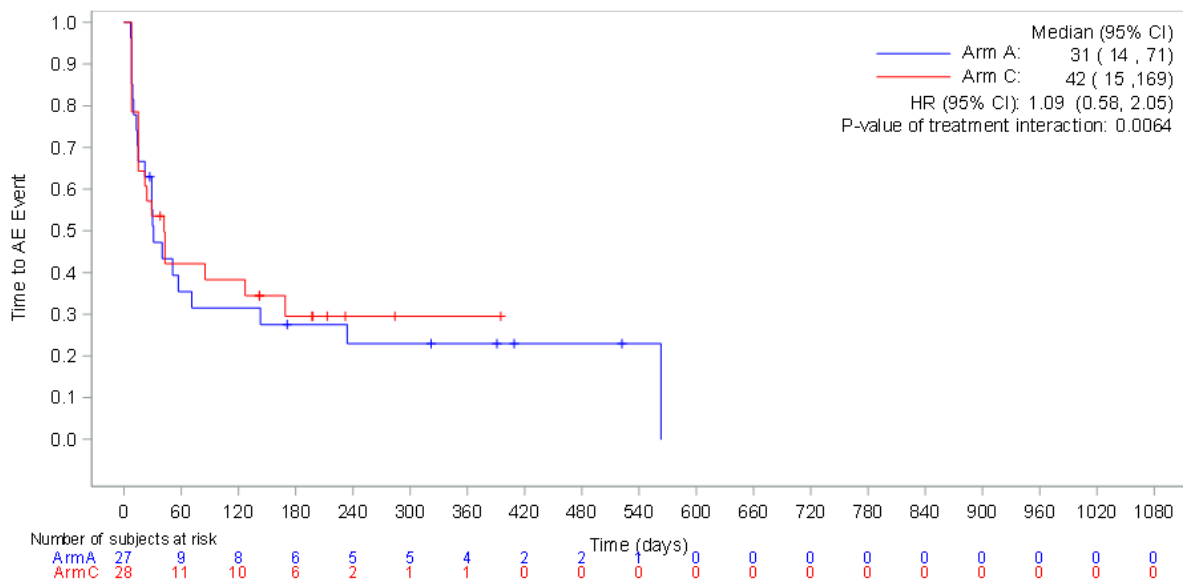


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT(Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

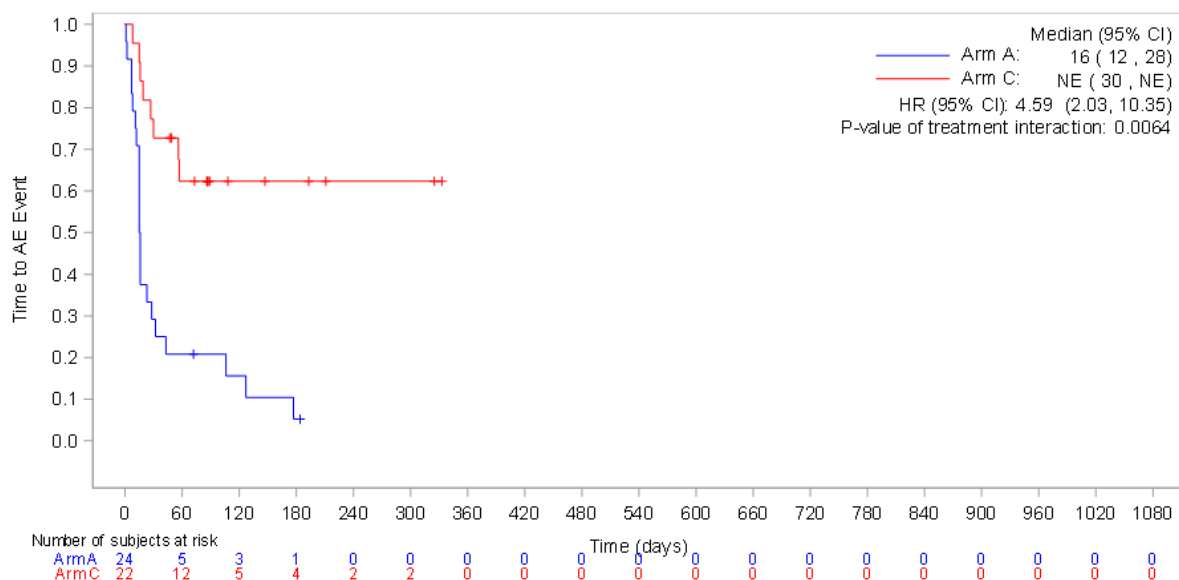


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT(Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Ernährungsstörungen“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC

„Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	20/35 (57,1)	127 [85; 509]	5/38 (13,2)	NE [351; NE]	5,30 [1,98; 14,14]	0,961
Weiblich	7/16 (43,8)	NE [25; NE]	1/12 (8,3)	NE [81; NE]	5,00 [0,61; 40,78]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	17/31 (54,8)	126 [73; NE]	4/39 (10,3)	NE [351; NE]	5,75 [1,92; 17,17]	0,570
> 65	10/20 (50,0)	253 [10; NE]	2/11 (18,2)	NE [111; NE]	3,34 [0,73; 15,26]	
Region						
Europa	23/46 (50,0)	349 [85; NE]	5/36 (13,9)	NE [351; NE]	3,92 [1,48; 10,34]	0,228
USA	4/5 (80,0)	85 [5; NE]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	17,11 [1,91; 153,45]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	19/33 (57,6)	114 [25; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	21,11 [2,82; 157,87]	0,035
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	8/18 (44,4)	NE [85; NE]	5/19 (26,3)	NE [141; NE]	1,77 [0,58; 5,45]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	22/45 (48,9)	349 [111; NE]	5/42 (11,9)	NE [351; NE]	4,59 [1,74; 12,16]	0,568

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
≥ 10	5/6 (83,3)	53 [12; NE]	1/8 (12,5)	NE [141; NE]	9,14 [1,06; 78,86]	
ECOG-PS						
0	13/27 (48,1)	509 [85; NE]	4/28 (14,3)	NE [351; NE]	3,57 [1,16; 10,99]	0,410
1	14/24 (58,3)	111 [21; NE]	2/22 (9,1)	NE [128; NE]	7,79 [1,77; 34,35]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	18/38 (47,4)	349 [85; NE]	5/36 (13,9)	NE [351; NE]	3,93 [1,45; 10,61]	0,398
Nein	9/13 (69,2)	126 [21; 509]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	10,54 [1,33; 83,32]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Gefäßerkrankungen“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Hämoglobinwert (p=0,035). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „≤ 13 g/dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g/dL für Frauen“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 5,01; 95 %-KI [2,06; 12,17], vgl. Tabelle 4-33). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-51). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm zur Subgruppe „Hämoglobinwert“ der SOC „Gefäßerkrankungen“ sind in Abbildung 4-39 und Abbildung 4-40 dargestellt.

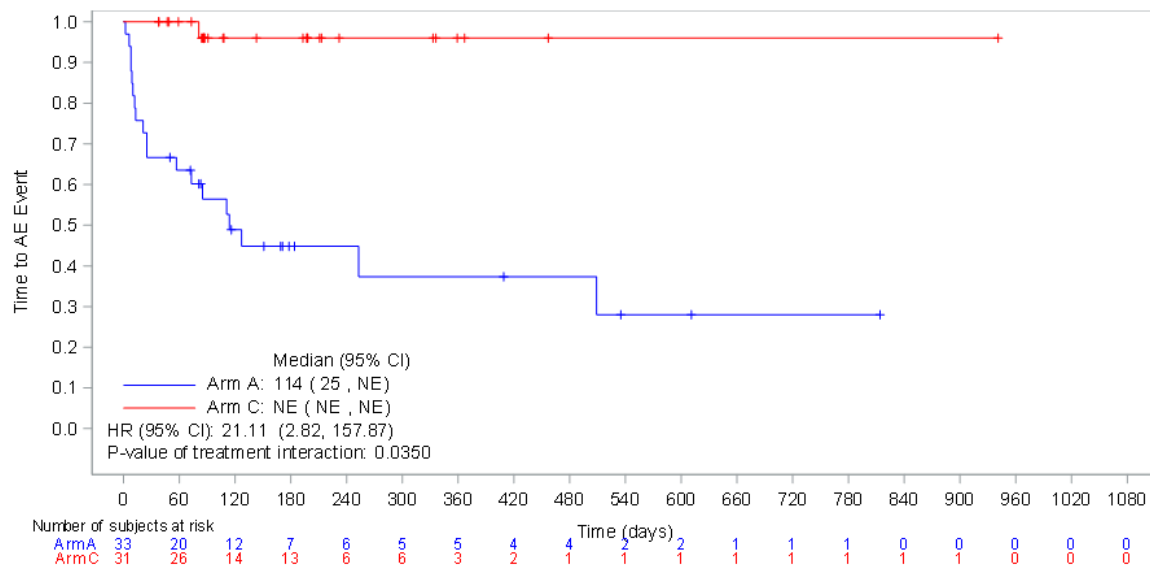


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe Hämoglobinwert: ≤ 13 g/dL für Männer bzw. $\leq 11,5$ g/dL für Frauen, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

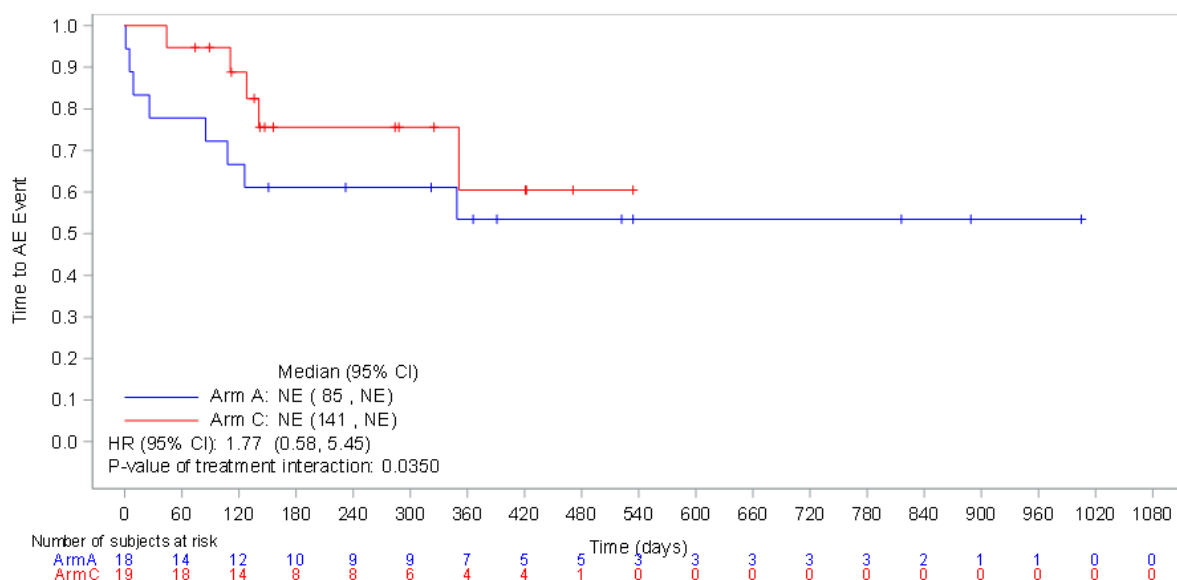


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC

„Gefäßerkrankungen“, Subgruppe Hämoglobinwert: > 13 g/dL für Männer bzw. > 11,5 g/dL für Frauen, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	7/35 (20,0)	NE [195; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	3,70 [0,77; 17,83]	0,993
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [74; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	9/31 (29,0)	NE [194; NE]	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	10,98 [1,39; 86,71]	0,231
> 65	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	1/11 (9,1)	NE [122; NE]	1,68 [0,17; 16,21]	
Region						
Europa	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	3,44 [0,74; 15,96]	0,991
USA	3/5 (60,0)	161 [114; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	9/33 (27,3)	NE [127; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	8,69 [1,10; 68,94]	0,493
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	2,97 [0,31; 28,60]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	10/45 (22,2)	NE [NE; NE]	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	4,70 [1,03; 21,49]	0,995

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [85; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	7/27 (25,9)	NE [195; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	7,33 [0,90; 59,61]	0,729
1	5/24 (20,8)	NE [127; NE]	1/22 (4,5)	NE [122; NE]	4,31 [0,50; 36,97]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	8/38 (21,1)	NE [195; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	3,94 [0,84; 18,56]	0,993
Nein	4/13 (30,8)	NE [85; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-52). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	22/35 (62,9)	116 [41; 323]	15/38 (39,5)	365 [84; NE]	1,70 [0,88; 3,28]	0,385
Weiblich	8/16 (50,0)	161 [44; NE]	2/12 (16,7)	NE [77; NE]	3,59 [0,76; 16,96]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	20/31 (64,5)	99 [44; 169]	13/39 (33,3)	365 [365; NE]	2,32 [1,15; 4,68]	0,423
> 65	10/20 (50,0)	323 [29; NE]	4/11 (36,4)	NE [36; NE]	1,33 [0,42; 4,25]	
Region						
Europa	27/46 (58,7)	116 [47; 323]	10/36 (27,8)	NE [365; NE]	2,46 [1,19; 5,08]	0,319
USA	3/5 (60,0)	199 [41; 199]	7/14 (50,0)	365 [26; 365]	1,12 [0,29; 4,36]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	19/33 (57,6)	161 [57; 323]	10/31 (32,3)	365 [85; NE]	1,82 [0,84; 3,92]	0,865
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	11/18 (61,1)	47 [29; NE]	7/19 (36,8)	365 [58; NE]	2,02 [0,78; 5,22]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	26/45 (57,8)	161 [57; 323]	14/42 (33,3)	365 [365; NE]	1,86 [0,97; 3,57]	0,704
≥ 10	4/6 (66,7)	38 [2; NE]	3/8 (37,5)	NE [15; NE]	2,56 [0,57; 11,46]	
ECOG-PS						
0	18/27 (66,7)	113 [45; 323]	10/28 (35,7)	365 [85; NE]	2,02 [0,93; 4,39]	0,783
1	12/24 (50,0)	199 [29; NE]	7/22 (31,8)	NE [71; NE]	1,71 [0,67; 4,34]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	21/38 (55,3)	169 [57; 441]	13/36 (36,1)	365 [365; NE]	1,73 [0,86; 3,46]	0,641

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Nein	9/13 (69,2)	57 [28; 323]	4/14 (28,6)	NE [77; NE]	2,40 [0,73; 7,87]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für die SOC „Untersuchungen“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-53). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm zeigten sich für die PT „Bauchschmerz“, „Appetitmangel“, „Diarrhoe“, „Dysphonie“, „Hypertonie“, „Hypothyreoidismus“, „Übelkeit“, „Erbrechen“, „Gewichtsabnahme“ und „Asthenie“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-34). Die Subgruppenanalysen zu diesen 10 PT sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet (Tabelle 4-54, Tabelle 4-55, Tabelle 4-56, Tabelle 4-57, Tabelle 4-58, Tabelle 4-59, Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63).

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Bauchschmerz“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Männlich	10/35 (28,6)	673 [619; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	8,19 [1,03; 65,03]	0,995
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [230; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	8/31 (25,8)	NE [619; NE]	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	7,35 [0,91; 59,61]	0,995
> 65	4/20 (20,0)	NE [622; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	11/46 (23,9)	NE [619; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	0,993
USA	1/5 (20,0)	NE [269; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,32 [0,14; 37,36]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	7/33 (21,2)	673 [622; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	5,36 [0,66; 43,82]	0,995
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	5/18 (27,8)	NE [269; NE]	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	10/45 (22,2)	NE [619; NE]	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]	7,53 [0,96; 59,34]	0,993
≥ 10	2/6 (33,3)	673 [4; 673]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	8/27 (29,6)	673 [619; NE]	0/28 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	0,993
1	4/24 (16,7)	NE [230; NE]	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	2,89 [0,32; 26,12]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	9/38 (23,7)	NE [619; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	0,992
Nein	3/13 (23,1)	NE [622; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	1,66 [0,16; 17,10]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Bauchschmerz“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-54). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Appetitmangel“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	21/35 (60,0)	106 [23; 603]	7/38 (18,4)	582 [582; NE]	3,70 [1,56; 8,77]	0,585
Weiblich	6/16 (37,5)	234 [114; NE]	2/12 (16,7)	NE [15 NE]	2,23 [0,45; 11,06]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	15/31 (48,4)	234 [114; NE]	8/39 (20,5)	582 [582; NE]	2,40 [1,01; 5,66]	0,282
> 65	12/20 (60,0)	71 [16; NE]	1/11 (9,1)	NE [43; NE]	8,08 [1,05; 62,33]	
Region						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Europa	26/46 (56,5)	152 [42; 603]	9/36 (25,0)	582 [582; NE]	2,43 [1,13; 5,20]	0,987
USA	1/5 (20,0)	NE [24; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	17/33 (51,5)	114 [32; NE]	7/31 (22,6)	582 [NE; NE]	2,57 [1,06; 6,22]	0,423
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	10/18 (55,6)	234 [71; NE]	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	5,27 [1,15; 24,15]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	24/45 (53,3)	234 [71; NE]	7/42 (16,7)	582 [582; NE]	3,44 [1,47; 8,01]	0,732
≥ 10	3/6 (50,0)	NE [8; NE]	2/8 (25,0)	NE [8; NE]	2,43 [0,41; 14,59]	
ECOG-PS						
0	13/27 (48,1)	340 [71; NE]	6/28 (21,4)	582 [582; NE]	2,29 [0,87; 6,06]	0,345
1	14/24 (58,3)	114 [16; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4,90 [1,41; 17,09]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	20/38 (52,6)	234 [42; NE]	6/36 (16,7)	582 [582; NE]	3,64 [1,46; 9,08]	0,564
Nein	7/13 (53,8)	152 [16; NE]	3/14 (21,4)	NE [43; NE]	2,25 [0,57; 8,79]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020b

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Appetitmangel“

zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-55). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	30/35 (85,7)	42 [22; 115]	14/38 (36,8)	NE [75; NE]	3,28 [1,73; 6,20]	0,320
Weiblich	13/16 (81,3)	29 [20; 74]	3/12 (25,0)	NE [29; NE]	6,73 [1,89; 23,96]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	26/31 (83,9)	44 [26; 115]	14/39 (35,9)	NE [97; NE]	3,19 [1,66; 6,13]	0,317
> 65	17/20 (85,0)	29 [14; 57]	3/11 (27,3)	NE [65; NE]	6,49 [1,89; 22,31]	
Region						
Europa	39/46 (84,8)	42 [27; 74]	13/36 (36,1)	NE [97; NE]	3,75 [1,99; 7,07]	0,779
USA	4/5 (80,0)	15 [9; 166]	4/14 (28,6)	NE [15; NE]	4,67 [1,16; 18,73]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	27/33 (81,8)	39 [18; 57]	8/31 (25,8)	NE [219; NE]	5,40 [2,44; 11,98]	0,202
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	16/18 (88,9)	62 [27; 131]	9/19 (47,4)	NE [65; NE]	2,58 [1,14; 5,85]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	38/45 (84,4)	42 [26; 74]	14/42 (33,3)	NE [127; NE]	3,89 [2,10; 7,22]	0,984
≥ 10	5/6 (83,3)	34 [10; 131]	3/8 (37,5)	219 [29; 219]	3,95 [0,94; 16,63]	
ECOG-PS						
0	23/27 (85,2)	44 [27; 115]	12/28 (42,9)	NE [57; NE]	2,61 [1,95; 5,27]	0,093

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
1	20/24 (83,3)	28 [15; 74]	5/22 (22,7)	NE [97; NE]	7,35 [2,73; 19,77]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	33/38 (86,8)	40 [21; 74]	11/36 (30,6)	NE [127; NE]	5,34 [2,66; 10,72]	0,076
Nein	10/13 (76,9)	42 [10; 252]	6/14 (42,9)	NE [10; NE]	1,74 [0,63; 4,80]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020b

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Diarrhoe“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-56). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	9/35 (25,7)	NE [318; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	9,38 [1,19; 74,27]	0,136

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [239; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,68 [0,04; 10,82]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	2/39 (5,1)	NE [NE; NE]	2,77 [0,54; 14,34]	0,994
> 65	5/20 (25,0)	NE [318; NE]	0/11 (0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	2/36 (5,66)	NE [NE; NE]	3,29 [0,71; 15,24]	0,993
USA	1/5 (20,0)	NE [4; NE]	0/14 (0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	4,52 [0,53; 38,70]	0,972
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	5/18 (27,8)	NE [239; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	4,77 [0,55; 41,09]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	2,97 [0,61; 14,34]	0,992
≥ 10	3/6 (50,0)	216 [15; 216]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	4,71 [0,55; 40,40]	0,959
1	5/24 (20,8)	NE [239; NE]	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	4,35 [0,51; 37,30]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	2,32 [0,45; 11,98]	0,992
Nein	5/13 (38,5)	318 [105; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Dysphonie“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-57). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	16/35 (45,7)	349 [108; NE]	5/38 (13,2)	NE [351; NE]	3,95 [1,45; 10,80]	0,990
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [26; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	13/31 (41,9)	NE [108; NE]	3/39 (7,7)	NE [351; NE]	5,58 [1,59; 19,62]	0,418
> 65	8/20 (40,0)	349 [43; NE]	2/11 (18,2)	NE [111; NE]	2,44 [0,52; 11,52]	
Region						
Europa	18/46 (39,1)	NE [127; NE]	4/36 (11,1)	NE [351; NE]	3,74 [1,26; 11,06]	0,488

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
USA	3/5 (60,0)	114 [10; NE]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	9,09 [0,94; 87,63]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	14/33 (42,4)	253 [85; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	0,990
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	7/18 (38,9)	NE [108; NE]	5/19 (26,3)	NE [141; NE]	1,45 [0,46; 4,59]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	16/45 (35,6)	NE [253; NE]	4/42 (9,5)	NE [NE; NE]	3,88 [1,30; 11,63]	0,449
≥ 10	5/6 (83,3)	53 [12; NE]	1/8 (12,5)	NE [141; NE]	9,88 [1,14; 85,32]	
ECOG-PS						
0	10/27 (37,0)	NE [126; NE]	4/28 (14,3)	NE [351; NE]	2,60 [0,81; 8,30]	0,214
1	11/24 (45,8)	253 [26; NE]	1/22 (4,5)	NE [128; NE]	11,57 [1,49; 89,70]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	13/38 (34,2)	NE [253; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	3,29 [1,07; 10,10]	0,389
Nein	8/13 (61,5)	126 [25; NE]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	9,31 [1,16; 74,52]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020b

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Hypertonie“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-58). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung

relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Hypothyreoidismus“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	7/35 (20,0)	NE [195; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	7,49 [0,92; 60,85]	0,994
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [74; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	9/31 (29,0)	NE [194; NE]	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	11,03 [1,40; 87,11]	0,994
> 65	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	7,01 [0,89; 55,39]	0,994
USA	3/5 (60,0)	161 [114; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	9/33 (27,3)	NE [127; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	8,84 [1,11; 70,19]	0,995
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	10/45 (22,2)	NE [NE; NE]	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]	9,56 [1,22; 74,69]	0,993
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [85; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	7/27 (25,9)	NE [195; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	7,37 [0,91; 59,87]	0,992
1	5/24 (20,8)	NE [127; NE]	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	8/38 (21,1)	NE [195; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	8,00 [1,00; 63,99]	0,994
Nein	4/13 (30,8)	NE [85; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Hypothyreoidismus“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-59). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	16/35 (45,7)	430 [126; NE]	6/38 (15,8)	NE [294; NE]	3,04 [1,19; 7,79]	0,857
Weiblich	6/16 (37,5)	NE [21; NE]	2/12 (16,7)	NE [41; NE]	2,56 [0,52; 12,71]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	12/31 (38,7)	NE [43; NE]	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	2,68 [1,00; 7,19]	0,920
> 65	10/20 (50,0)	268 [46; NE]	2/11 (18,2)	NE [294; NE]	2,94 [0,64; 13,44]	
Region						
Europa	19/46 (41,3)	NE [127; NE]	7/36 (19,4)	NE [294; NE]	2,18 [0,91; 5,20]	0,144
USA	3/5 (60,0)	24 [9; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	13,35 [1,38; 129,25]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	14/33 (42,4)	430 [76; NE]	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	3,27 [1,08; 9,95]	0,766
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	8/18 (44,4)	NE [22; NE]	4/19 (21,1)	NE [294; NE]	2,55 [0,77; 8,52]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	20/45 (44,4)	430 [76; NE]	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	3,47 [1,39; 8,64]	0,315
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [7; NE]	2/8 (25,0)	NE [8; NE]	1,14 [0,16; 8,15]	
ECOG-PS						
0	12/27 (44,4)	NE [58; NE]	4/28 (14,3)	NE [294; NE]	3,36 [1,08; 10,46]	0,689
1	10/24 (41,7)	268 [43; NE]	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	2,41 [0,75; 7,70]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	17/38 (44,7)	430 [58; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	4,67 [1,57; 13,90]	0,107
Nein	5/13 (38,5)	NE [41; NE]	4/14 (28,6)	NE [41; NE]	1,14 [0,30; 4,28]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.						
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Übelkeit“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-60). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	18/35 (51,4)	269 [94; NE]	5/38 (13,2)	853 [853; NE]	4,26 [1,58; 11,51]	0,896
Weiblich	6/16 (37,5)	NE [39; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4,98 [0,60; 41,48]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	11/31 (35,5)	NE [182; NE]	5/39 (12,8)	853 [853; NE]	2,60 [0,90; 7,53]	0,256
> 65	13/20 (65,0)	70 [18; NE]	1/11 (9,1)	NE [57; NE]	9,85 [1,29; 75,42]	
Region						
Europa	21/46 (45,7)	430 [76; NE]	5/36 (13,9)	853 [853; NE]	3,70 [1,39; 9,85]	0,563
USA	3/5 (60,0)	227 [149; 269]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	7,68 [0,80; 73,93]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	16/33 (48,5)	227 [70; NE]	5/31 (16,1)	853 [219; 853]	3,45 [1,26; 9,44]	0,454
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	8/18 (44,4)	NE [41; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	8,37 [1,04; 67,34]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	21/45 (46,7)	269 [125; NE]	5/42 (11,9)	853 [853; NE]	4,25 [1,60; 11,28]	0,902
≥ 10	3/6 (50,0)	94 [6; NE]	1/8 (12,5)	219 [NE; NE]	4,96 [0,51; 47,78]	
ECOG-PS						
0	13/27 (48,1)	430 [125; NE]	3/28 (10,7)	853 [853; NE]	4,78 [1,36; 16,80]	0,786
1	11/24 (45,8)	227 [19; NE]	3/22 (13,6)	NE [219; NE]	3,73 [1,04; 13,41]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	19/38 (50,0)	269 [76; NE]	5/36 (13,9)	853 [853; NE]	4,21 [1,57; 11,30]	0,913
Nein	5/13 (38,5)	NE [41; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	4,81 [0,56; 41,39]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Übelkeit“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-61). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	11/35 (31,4)	NE 281; NE]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	2,39 [0,76; 7,58]	0,991
Weiblich	5/16 (31,3)	603 [169; 603]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	10/31 (32,3)	603 [182; NE]	4/39 (10,3)	NE [NE; NE]	2,43 [0,75; 7,85]	0,992
> 65	6/20 (30,0)	323 [115; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	14/46 (30,4)	603 [281; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	4,83 [1,09; 21,37]	0,556
USA	2/5 (40,0)	199 [58; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2,30 [0,32; 16,38]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	10/33 (30,3)	323 [182; NE]	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	4,24 [0,92; 19,46]	0,609
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	6/18 (33,3)	603 [169; NE]	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	2,38 [0,48; 11,91]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	15/45 (33,3)	603 [199; NE]	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]	12,62 [1,66; 95,87]	0,008
≥ 10	1/6 (16,7)	NE [10; NE]	3/8 (37,5)	NE [15; NE]	0,20 [0,02; 2,02]	
ECOG-PS						
0	10/27 (37,0)	603 [182; NE]	2/28 (7,1)	NE [NE; NE]	4,33 [0,94; 19,94]	0,556
1	6/24 (25,0)	281 [199; NE]	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2,23 [0,45; 11,14]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	14/38 (36,8)	575 [182; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	6,76 [1,52; 29,95]	0,035
Nein	2/13 (15,4)	NE [323; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	0,46 [0,06; 3,42]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Gewichtsabnahme“ statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem korrigierten Serumkalzium (p=0,008) sowie zwischen Behandlung und Hypertonie zu Studienbeginn (p=0,035). Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „< 10“ für korrigiertes Serumkalzium und „Ja“ für Hypertonie zu Studienbeginn sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 3,30; 95 %-KI [1,10; 9,95], vgl. Tabelle 4-34). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-62). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm zu den Subgruppen „korrigiertes Serumkalzium“ und Hypertonie zu Studienbeginn“ des PT „Gewichtsabnahme“ sind in Abbildung 4-41, Abbildung 4-42, Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44 dargestellt.

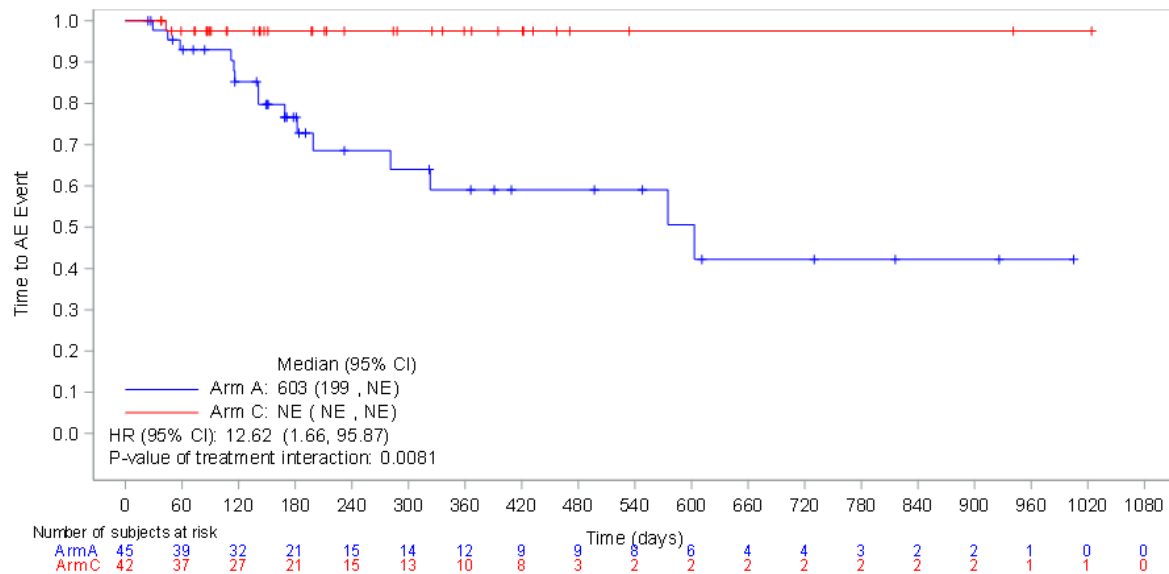


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Serumkalzium: < 10 mg/dL, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

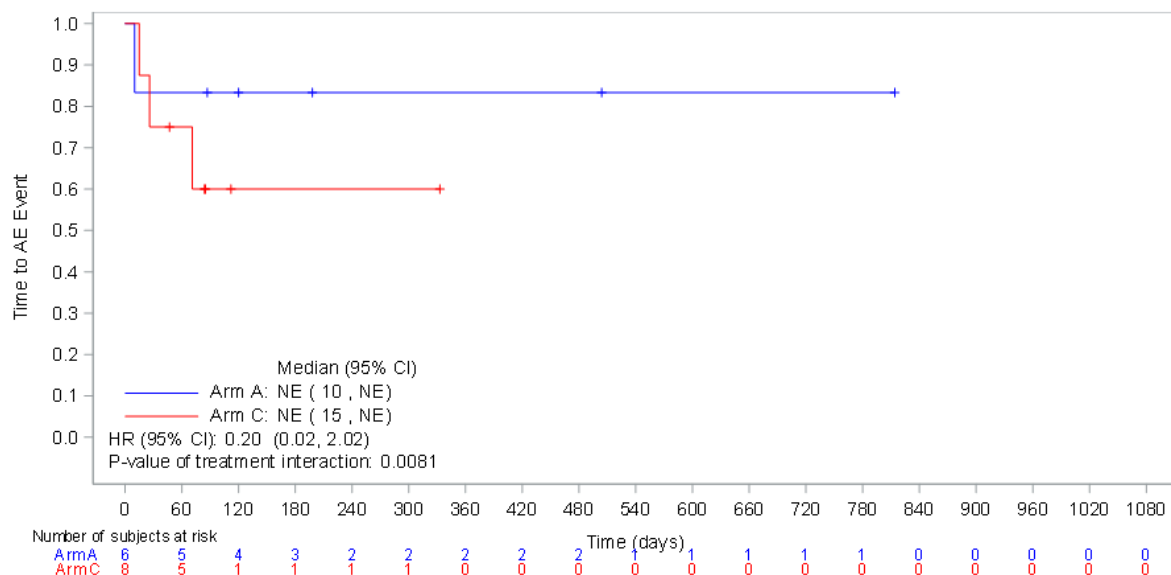


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Serumkalzium: ≥ 10 mg/dL, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);
 PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);
 UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
 Quelle: Eisai Inc. 2020b

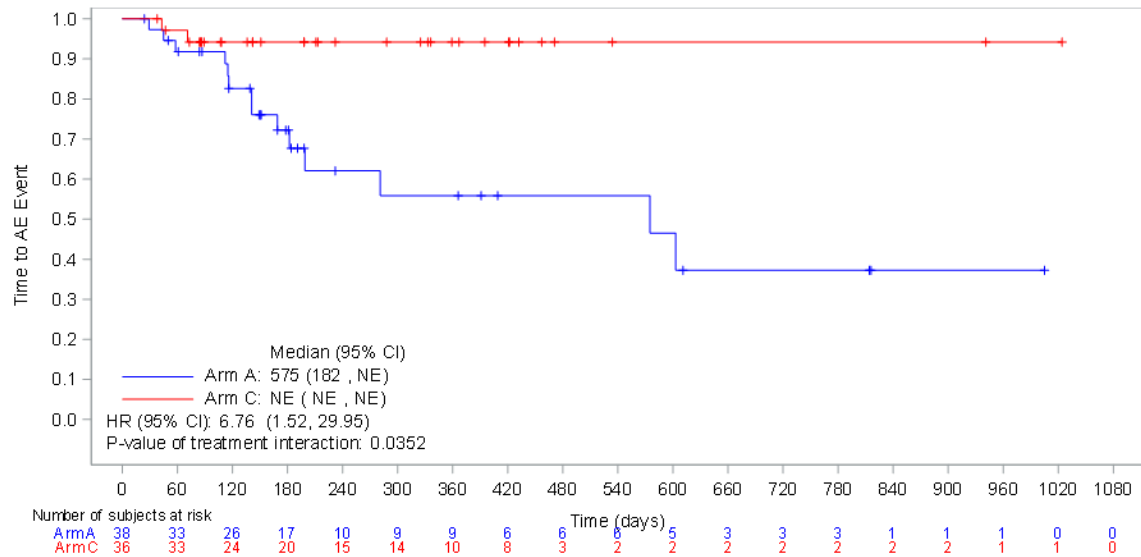


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Ja, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

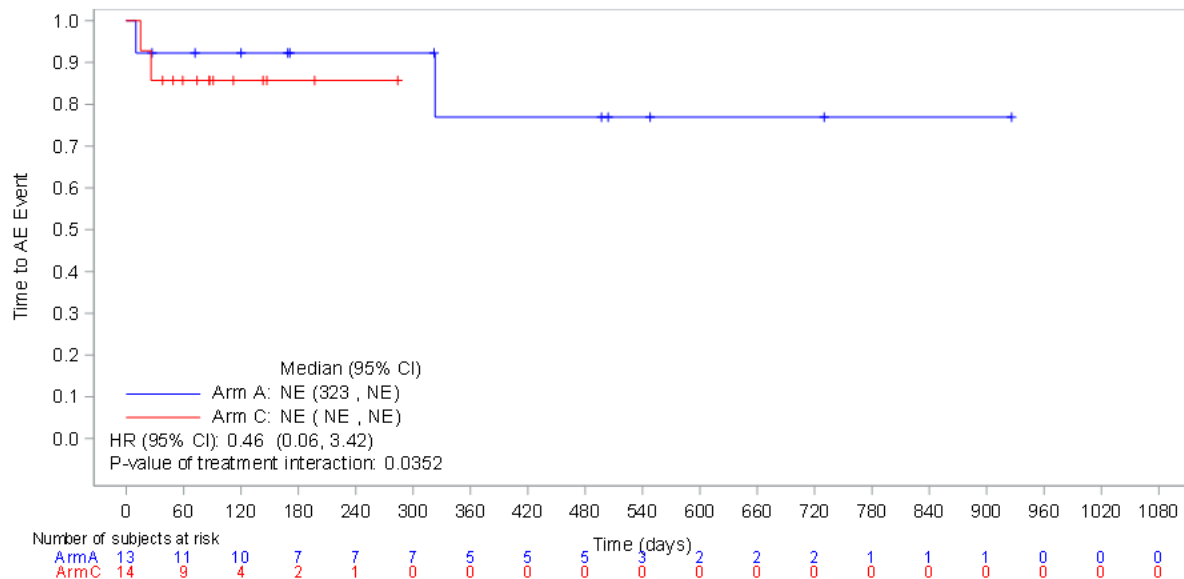


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Gewichtsabnahme“, Subgruppe Hypertonie zu Studienbeginn: Nein, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für den PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	8/35 (22,9)	NE [534; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	3,62 [0,76; 17,21]	0,993
Weiblich	5/16 (31,3)	576 [113; 576]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	3,66 [0,42; 31,55]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	9/31 (29,0)	576 [352; NE]	2/39 (5,1)	NE [NE; NE]	5,10 [1,09; 23,74]	0,439
> 65	4/20 (20,0)	NE [190; NE]	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	1,77 [0,20; 16,05]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Region						
Europa	13/46 (28,3)	NE [534; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	3,02 [0,85; 10,68]	1,000
USA	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	6/33 (18,2)	NE [352; NE]	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	2,56 [0,51; 12,72]	0,497
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	7/18 (38,9)	576 [123; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	6,38 [0,78; 52,42]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	12/45 (26,7)	NE [534; NE]	3/42 (7,1)	NE [NE; NE]	3,43 [0,96; 12,26]	0,994
≥ 10	1/6 (16,7)	NE [352; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	7/27 (25,9)	NE [534; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	6,25 [0,76; 51,19]	0,473
1	6/24 (25,0)	NE [123; NE]	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2,38 [0,48; 11,89]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	9/38 (23,7)	NE [352; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	4,21 [0,91; 19,52]	0,763
Nein	4/13 (30,8)	NE [59; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,78 [0,30; 25,81]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Asthenie“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-63). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	20/35 (57,1)	369 [53; NE]	17/38 (44,7)	190 [169; NE]	1,01 [0,52; 1,98]	0,392
Weiblich	10/16 (62,5)	232 [48; NE]	4/12 (33,3)	NE [43; NE]	1,81 [0,56; 5,81]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	18/31 (58,1)	361 [85; NE]	13/39 (33,3)	421 [177; NE]	1,42 [0,68; 2,95]	0,162
> 65	12/20 (60,0)	125 [31; NE]	8/11 (72,7)	93 [37; 225]	0,63 [0,25; 1,55]	
Region						
Europa	28/46 (60,9)	262 [64; 591]	15/36 (41,7)	284 [174; NE]	1,22 [0,64; 2,33]	0,722
USA	2/5 (40,0)	NE [31; NE]	6/14 (42,9)	190 [103; NE]	0,89 [0,18; 4,44]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	22/33 (66,7)	57 [36; 434]	16/31 (51,6)	177 [103; 284]	1,15 [0,58; 2,26]	0,917
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	8/18 (44,4)	591 [232; NE]	5/19 (26,3)	NE [183; NE]	1,23 [0,40; 3,79]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	26/45 (57,8)	262 [57; 591]	18/42 (42,9)	284 [174; NE]	1,18 [0,64; 2,18]	0,976
≥ 10	4/6 (66,7)	369 [12; NE]	3/8 (37,5)	183 [79; NE]	1,15 [0,25; 5,28]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG-PS						
0	12/27 (44,4)	591 [361; NE]	11/28 (39,3)	421 [177; NE]	0,80 [0,35; 1,84]	0,211
1	18/24 (75,0)	64 [29; 232]	10/22 (45,5)	232 [66; NE]	1,64 [0,74; 3,60]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	22/38 (57,9)	262 [57; 591]	16/36 (44,4)	284 [177; NE]	1,24 [0,64; 2,38]	0,761
Nein	8/13 (61,5)	369 [28; NE]	5/14 (35,7)	183 [93; NE]	1,01 [0,32; 3,20]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020b

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-64). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-37). Die Subgruppenanalysen zu dieser SOC sind in Tabelle 4-65 abgebildet.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	447 [421; NE]	0,17 [0,03; 0,88]	0,765
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [283; NE]	2/12 (16,7)	NE [55; NE]	0,27 [0,02; 3,00]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	2/31 (6,5)	NE [591; NE]	5/39 (12,8)	NE [421; NE]	0,29 [0,05; 1,59]	0,306
> 65	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4)	NE [37; NE]	0,07 [0,01; 0,66]	
Region						
Europa	3/46 (6,5)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	0,27 [0,06; 1,20]	0,995
USA	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	447 [120; 447]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	447 [447; NE]	0,20 [0,04; 1,03]	0,951
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	1/18 (5,6)	NE [591; NE]	3/19 (15,8)	NE [412; NE]	0,18 [0,02; 1,84]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	3/45 (6,7)	NE [591; NE]	8/42 (19,0)	NE [421; NE]	0,23 [0,06; 0,89]	0,994
≥ 10	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [79; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	1/27 (3,7)	NE [591; NE]	4/28 (14,3)	NE [421; NE]	0,13 [0,01; 1,23]	0,795
1	2/24 (8,3)	NE [283; NE]	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	0,19 [0,03; 1,06]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	3/38 (7,9)	NE [591; NE]	8/36 (22,2)	NE [421; NE]	0,26 [0,07; 1,01]	0,995
Nein	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	NE	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-65). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	7/35 (20,0)	NE [743; NE]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	1,45 [0,42; 5,00]	0,877
Weiblich	6/16 (37,5)	NE [113; NE]	2/12 (16,7)	411 [411; NE]	1,70 [0,34; 8,52]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	8/31 (25,8)	NE [199; NE]	2/39 (5,1)	NE [NE; NE]	3,76 [0,79; 17,93]	0,053
> 65	5/20 (25,0)	743 [454; 743]	4/11 (36,4)	411 [29; 411]	0,50 [0,13; 1,90]	
Region						
Europa	11/46 (23,9)	NE [743; NE]	6/36 (16,7)	NE [411; NE]	1,07 [0,39; 2,96]	0,990
USA	2/5 (40,0)	NE [31; NE]	0/14 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	12/33 (36,4)	743 [152; NE]	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	2,23 [0,71; 6,96]	0,175
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5)	NE [411; NE]	0,35 [0,03; 3,96]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	13/45 (28,9)	NE [454; NE]	6/42 (14,3)	NE [411; NE]	1,63 [0,61; 4,33]	1,000
≥ 10	0/6 (0)	NE [NE; NE]	0/8 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
ECOG-PS						
0	8/27 (29,6)	NE [454; NE]	2/28 (7,1)	NE [411; NE]	3,17 [0,67; 15,10]	0,196
1	5/24 (20,8)	NE [199; NE]	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	0,83 [0,22; 3,12]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	8/38 (21,1)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	NE [411; NE]	1,69 [0,51; 5,62]	0,828
Nein	5/13 (38,5)	743 [141; NE]	2/14 (14,3)	NE [106; NE]	1,34 [0,25; 7,22]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.						
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.						

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, ergaben sich zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-66). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	27/35 (77,1)	53 [22; 141]	22/38 (57,9)	177 [57; 421]	1,43 [0,81; 2,54]	0,466
Weiblich	12/16 (75,0)	34 [15; 182]	5/12 (41,7)	NE [22; NE]	2,23 [0,78; 6,35]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	23/31 (74,2)	48 [28; 182]	19/39 (48,7)	232 [57; NE]	1,71 [0,92; 3,17]	0,447
> 65	16/20 (80,0)	47 [14; 184]	8/11 (72,7)	85 [37; 169]	1,14 [0,48; 2,68]	
Region						
Europa	35/46 (76,1)	48 [27; 141]	20/36 (55,6)	169 [50; NE]	1,48 [0,85; 2,60]	0,605
USA	4/5 (80,0)	43 [10; NE]	7/14 (50,0)	183 [43; NE]	2,12 [0,62; 7,26]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	27/33 (81,8)	29 [16; 85]	17/31 (54,8)	169 [54; NE]	1,78 [0,96; 3,31]	0,508
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	12/18 (66,7)	125 [34; 498]	10/19 (52,6)	183 [43; NE]	1,26 [0,54; 2,93]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	34/45 (75,6)	48 [27; 141]	23/42 (54,8)	177 [57; NE]	1,59 [0,93; 2,72]	0,942
≥ 10	5/6 (83,3)	57 [4; NE]	4/8 (50,0)	183 [22; NE]	1,51 [0,39; 5,80]	
ECOG-PS						
0	19/27 (70,4)	141 [35; 434]	16/28 (57,1)	177 [61; NE]	1,11 [0,57; 2,19]	0,101
1	20/24 (83,3)	28 [15; 64]	11/22 (50,0)	232 [43; NE]	2,57 [1,22; 5,41]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	27/38 (71,1)	64 [27; 182]	19/36 (52,8)	177 [57; NE]	1,54 [0,85; 2,79]	0,830
Nein	12/13 (92,3)	29 [14; 141]	8/14 (57,1)	85 [22; NE]	1,73 [0,70; 4,29]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.						
b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.						
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.						
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status;						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);						
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)						
Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-67). Somit konnte kein für die

Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-35).

Die Subgruppenanalysen zu diesen SOC sind in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 abgebildet.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	447 [421; NE]	0,10 [0,01; 0,86]	0,524
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [283; NE]	2/12 (16,7)	NE [55; NE]	0,29 [0,03; 3,24]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	4/39 (10,3)	NE [421; NE]	0,21 [0,02; 1,97]	0,482
> 65	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	5/11 (45,5)	190 [37; NE]	0,07 [0,01; 0,62]	
Region						
Europa	2/46 (4,3)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,03; 0,90]	0,994
USA	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	447 [190; 447]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	7/31 (22,6)	447 [447; NE]	0,19 [0,04; 0,96]	0,995
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5)	NE [421; NE]	NE	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	2/45 (4,4)	NE [NE; NE]	8/42 (19,0)	NE [421; NE]	0,17 [0,04; 0,83]	0,995
≥ 10	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [79; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	4/28 (14,3)	NE [421; NE]	NE	0,994
1	2/24 (8,3)	NE [283; NE]	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	0,23 [0,04; 1,26]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [421; NE]	0,22 [0,04; 1,08]	0,993
Nein	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [85; NE]	NE	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-68). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	13/35 (37,1)	NE [115; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	7,64 [1,72; 33,95]	0,671
Weiblich	6/16 (37,5)	498 [65; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4,36 [0,52; 36,31]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	13/31 (41,9)	498 [106; NE]	3/39 (7,7)	NE [NE; NE]	5,69 [1,62; 20,01]	0,992
> 65	6/20 (30,0)	NE [65; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	18/46 (39,1)	NE [125; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	4,91 [1,44; 16,74]	0,991
USA	1/5 (20,0)	NE [35; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	9/33 (27,3)	NE [368; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	8,53 [1,08; 67,46]	0,791
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	10/18 (55,6)	197 [34; NE]	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	6,03 [1,32; 27,63]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	17/45 (37,8)	NE [197; NE]	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	8,56 [1,97; 37,11]	0,379
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [4; NE]	1/8 (12,5)	NE [22; NE]	2,41 [0,22; 26,92]	
ECOG-PS						
0	9/27 (33,3)	NE [197; NE]	2/28 (7,1)	NE [NE; NE]	4,47 [0,96; 20,83]	0,508
1	10/24 (41,7)	NE [36; NE]	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	10,64 [1,36; 83,25]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	14/38 (36,8)	NE [125; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	14,86 [1,95; 113,15]	0,166
Nein	5/13 (38,5)	NE [34; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2,34 [0,45; 12,25]	

a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.

c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial);
SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Eisai Inc. 2020b

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-69). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm zeigten sich für den PT „Diarrhoe“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-36).

Die Subgruppenanalyse zu diesem PT ist in Tabelle 4-70 abgebildet.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE $\geq$ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten in einem

Studienarm für den PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	7/35 (20,0)	NE [368; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	7,11 [0,87; 57,97]	0,994
Weiblich	3/16 (18,8)	NE [106; NE]	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	6/31 (19,4)	NE [368; NE]	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	6,66 [0,80; 55,54]	0,994
> 65	4/20 (20,0)	NE [NE; NE]	0/11 (0)	NE [NE; NE]	NE	
Region						
Europa	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	6,61 [0,84; 52,38]	0,993
USA	1/5 (20,0)	NE [288; NE]	0/14 (0)	NE [NE; NE]	NE	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	6/33 (18,2)	NE [368; NE]	0/31 (0)	NE [NE; NE]	NE	0,994
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	4/18 (22,2)	NE [288; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	3,91 [0,43; 35,12]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]	8,15 [1,03; 64,40]	0,996
≥ 10	1/6 (16,7)	NE [36; NE]	0/8 (0)	NE [NE; NE]	NE	
ECOG-PS						
0	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	2,49 [0,26; 24,27]	0,994
1	7/24 (29,2)	NE [106; NE]	0/22 (0)	NE [NE; NE]	NE	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE	0,994
Nein	4/13 (30,8)	NE [34; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	3,19 [0,35; 29,50]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ergaben sich für den PT „Diarrhoe“ zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen keine statistisch signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-70). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE berichteten mehr als 10 Patienten in einem Studienarm Ereignisse für „Blutung“, „Hypertonie“ und „Proteinurie“ (Tabelle 4-41). Die Subgruppenanalysen zu diesen drei CSE sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet (Tabelle 4-71, Tabelle 4-72, Tabelle 4-73).

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	15/35 (42,9)	509 [155; NE]	9/38 (23,7)	863 [279; NE]	1,70 [0,72; 3,99]	0,020
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	5/12 (41,7)	215 [6; NE]	0,18 [0,04; 0,96]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	12/31 (38,7)	509 [155; NE]	10/39 (25,6)	863 [279; NE]	1,34 [0,57; 3,11]	0,190
> 65	5/20 (25,0)	622 [358; NE]	4/11 (36,4)	215 [43; NE]	0,47 [0,12; 1,77]	
Region						
Europa	15/46 (32,6)	622 [358; NE]	12/36 (33,3)	863 [167; NE]	0,80 [0,37; 1,72]	0,231
USA	2/5 (40,0)	NE [5; NE]	2/14 (14,3)	279 [279; NE]	2,88 [0,40; 20,53]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	11/33 (33,3)	622 [155; NE]	6/31 (19,4)	863 [279; 863]	1,51 [0,56; 4,13]	0,201
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	6/18 (33,3)	NE [155; NE]	8/19 (42,1)	215 [47; NE]	0,59 [0,20; 1,70]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	15/45 (33,3)	622 [358; NE]	13/42 (31,0)	863 [215; NE]	0,93 [0,44; 1,97]	0,666
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [28; NE]	1/8 (12,5)	NE [6; NE]	1,62 [0,14; 18,31]	
ECOG-PS						
0	10/27 (37,0)	622 [358; NE]	8/28 (28,6)	863 [215; NE]	1,13 [0,44; 2,91]	0,587
1	7/24 (29,2)	NE [155; NE]	6/22 (27,3)	NE [56; NE]	0,76 [0,25; 2,27]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	11/38 (28,9)	NE [230; NE]	8/36 (22,2)	863 [279; NE]	1,26 [0,50; 3,15]	0,232
Nein	6/13 (46,2)	509 [70; NE]	6/14 (42,9)	167 [15; NE]	0,51 [0,16; 1,66]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“ ergab sich zwischen Behandlung und dem Merkmal „Geschlecht“ eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,020$). Sowohl bei der Subgruppenausprägung „Männlich“ als auch bei der Hauptanalyse umschließt das 95 %-KI die eins (HR 0,98; 95 %-KI [0,48; 2,01], vgl. Tabelle 4-41. Für die übrigen Subgruppen wurde für das CSE „Blutung“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-71). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“ zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46 dargestellt.

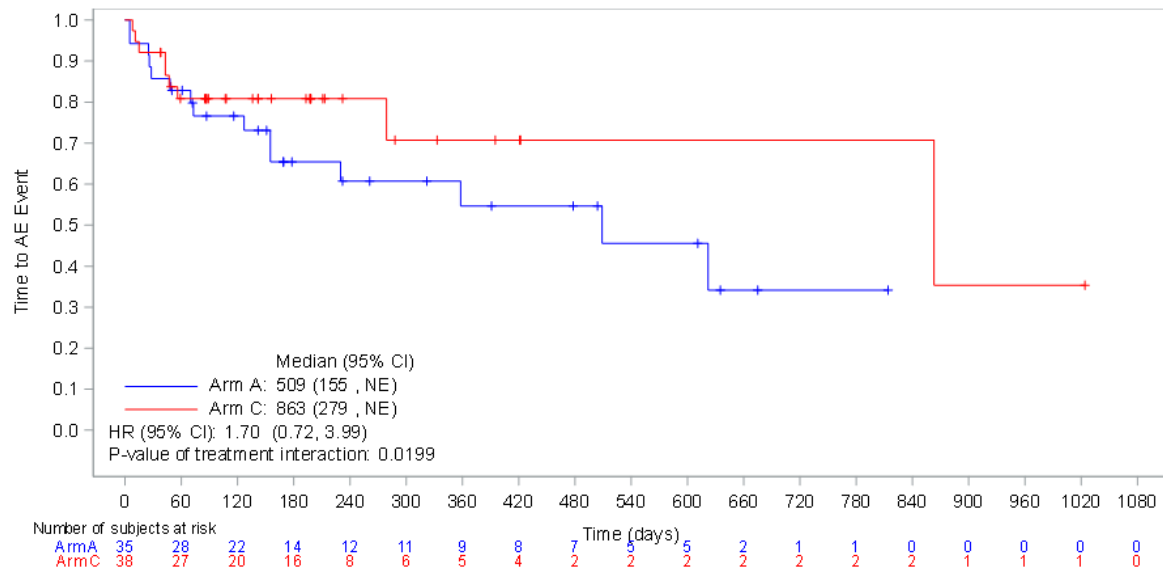


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

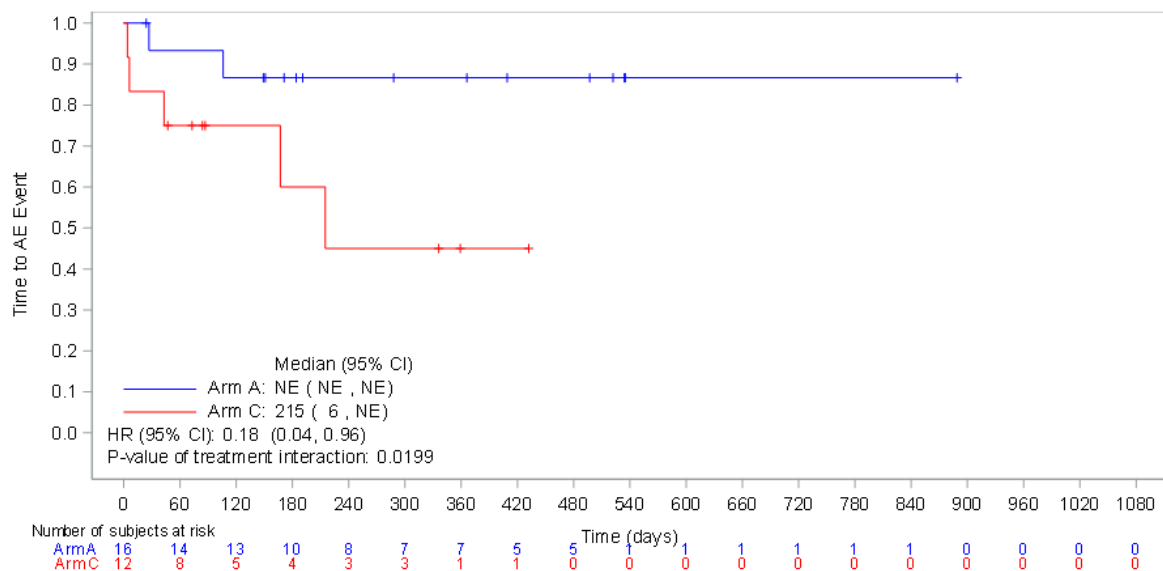


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Blutung“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: Eisai Inc. 2020b

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Hypertonie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	17/35 (48,6)	253 [85; NE]	5/38 (13,2)	NE [351; NE]	4,39 [1,62; 11,91]	0,990
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [26; NE]	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	14/31 (45,2)	NE [85; NE]	3/39 (7,7)	NE [351; NE]	6,30 [1,81; 21,96]	0,350
> 65	8/20 (40,0)	349 [43; NE]	2/11 (18,2)	NE [111; NE]	2,44 [0,52; 11,50]	
Region						
Europa	19/46 (41,3)	NE [127; NE]	4/36 (11,1)	NE [351; NE]	4,08 [1,39; 11,99]	0,534
USA	3/5 (60,0)	114 [10; NE]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	9,04 [0,94; 87,12]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	14/33 (42,4)	253 [85; NE]	0/31 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,989
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	8/18 (44,4)	NE [85; NE]	5/19 (26,3)	NE [141; NE]	1,79 [0,58; 5,49]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	17/45 (37,8)	NE [141; NE]	4/42 (9,5)	NE [NE; NE]	4,27 [1,44; 12,69]	0,507
≥ 10	5/6 (83,3)	53 [12; NE]	1/8 (12,5)	NE [141; NE]	9,67 [1,12; 83,51]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG-PS						
0	10/27 (37,0)	NE [126; NE]	4/28 (14,3)	NE [351; NE]	2,58 [0,81; 8,25]	0,163
1	12/24 (50,0)	141 [21; NE]	1/22 (4,5)	NE [128; NE]	13,75 [1,79; 105,82]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	14/38 (36,8)	NE [141; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	3,69 [1,21; 11,20]	0,443
Nein	8/13 (61,5)	126 [25; NE]	1/14 (7,1)	NE [141; NE]	9,27 [1,16; 74,22]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Hypertonie“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-72). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Proteinurie“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht						
Männlich	11/35 (31,4)	764 [362; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	1,94 [0,71; 5,27]	0,445
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [130; NE]	0,62 [0,04; 9,89]	
Altersgruppe (Jahre)						
≤ 65	6/31 (19,4)	NE [764; NE]	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0,86 [0,28; 2,60]	0,991
> 65	6/20 (30,0)	NE [45; NE]	0/11 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Region						
Europa	10/46 (21,7)	NE [764; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	2,47 [0,68; 9,01]	0,549
USA	2/5 (40,0)	NE [29; NE]	4/14 (28,6)	NE [83; NE]	1,28 [0,23; 7,01]	
Hämoglobinwert (g/dL)						
≤ 13 für Männer bzw. ≤ 11,5 für Frauen	7/33 (21,2)	NE [362; NE]	6/31 (19,4)	NE [220; NE]	1,01 [0,34; 3,01]	0,214
> 13 für Männer bzw. > 11,5 für Frauen	5/18 (27,8)	NE [141; NE]	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	4,68 [0,54; 40,50]	
Korrigiertes Serumkalzium (mg/dL)						
< 10	10/45 (22,2)	NE [764; NE]	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	1,71 [0,58; 5,01]	0,846
≥ 10	2/6 (33,3)	NE [8; NE]	2/8 (25,0)	220 [83; 220]	1,37 [0,19; 9,92]	
ECOG-PS						
0	7/27 (25,9)	NE [362; NE]	4/28 (14,3)	NE [NE; NE]	1,63 [0,47; 5,60]	0,886
1	5/24 (20,8)	764 [NE; NE]	3/22 (13,6)	NE [130; NE]	1,42 [0,34; 5,96]	

Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Tage) [95 %-KI]	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hypertonie zu Studienbeginn						
Ja	8/38 (21,1)	NE [764; NE]	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	1,43 [0,47; 4,40]	0,818
Nein	4/13 (30,8)	NE [43; NE]	2/14 (14,3)	NE [83; NE]	1,82 [0,33; 10,09]	
a: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. b: Das Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Eisai Inc. 2020b						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE „Proteinurie“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-73). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmofifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-74: Übersicht der eingeschlossenen Studie 205

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016)	ja (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)	ja (Eisai Inc. 2016, 2020b)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Direkt vergleichende Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib liegen nicht vor. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 benannten RCT zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus durchgeführt. Das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers Version 6.0 (IQWiG 2020) ist den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.2.1.1.1 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 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
205	ja	ja	abgeschlossen	Beginn Phase 1b: August 2010 Beginn Phase 2: März 2012 Studienende (Datenbankschluss): 03.03.2018 Datenschnitte für die Wirksamkeitsanalyse: 31.07.2015 - OS; 13.06.2014 – PFS Datenschnitt für die Verträglichkeitsanalyse: 31.07.2015	Lenvatinib + Everolimus Lenvatinib Everolimus
307	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 27.10.2016 Geplantes Studienende: 30.04.2021 Geplanter Datenschnitt: 28.08.2020	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg Sunitinib 50 mg Erstlinie
OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Eisai Inc. 2020a					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-75 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-75 ist der 15.11.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-75 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
307	Ausschlussgrund A1 (vergl. Tabelle 4-4)

4.3.2.1.1.2 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.

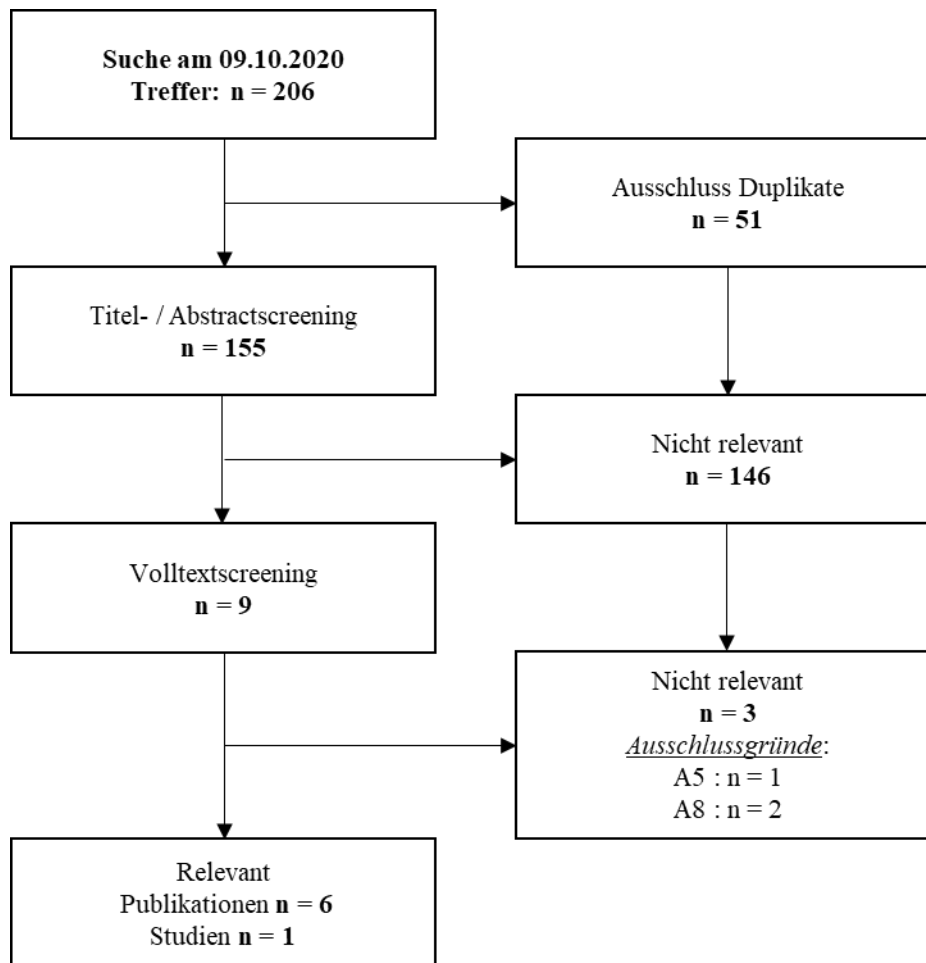


Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 09.10.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Brückenkompator Everolimus im vorliegenden AWG ergab 206 Treffer, darunter 51 Duplikate. Von den verbliebenen 155 Treffern wurden 146 nach Titel- / Abstractscreening und drei nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten sechs für die Nutzenbewertung

relevante Publikationen identifiziert werden (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016) (Abbildung 4-47).

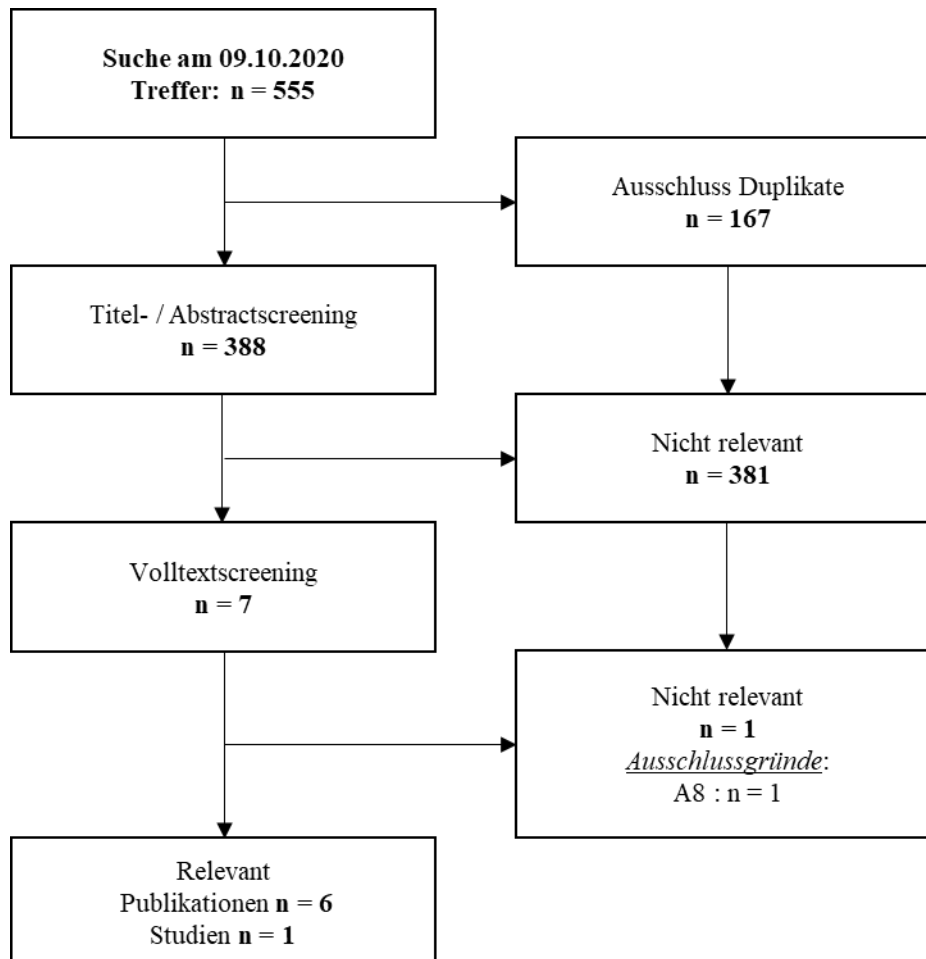


Abbildung 4-48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Cabozantinib) für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Cabozantinib und Brückenkomparator Everolimus für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 09.10.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-6 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit der ZVT Cabozantinib und Brückenkomparator Everolimus im vorliegenden AWG ergab 555 Treffer, darunter 167 Duplikate. Von den verbliebenen 388 Treffern wurden 381 nach Titel- / Abstractscreening und eine nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten sechs für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Cella 2018; Choueiri 2015; Donskov 2020; Escudier 2018; Powles 2018; Tannir 2020) (Abbildung 4-48).

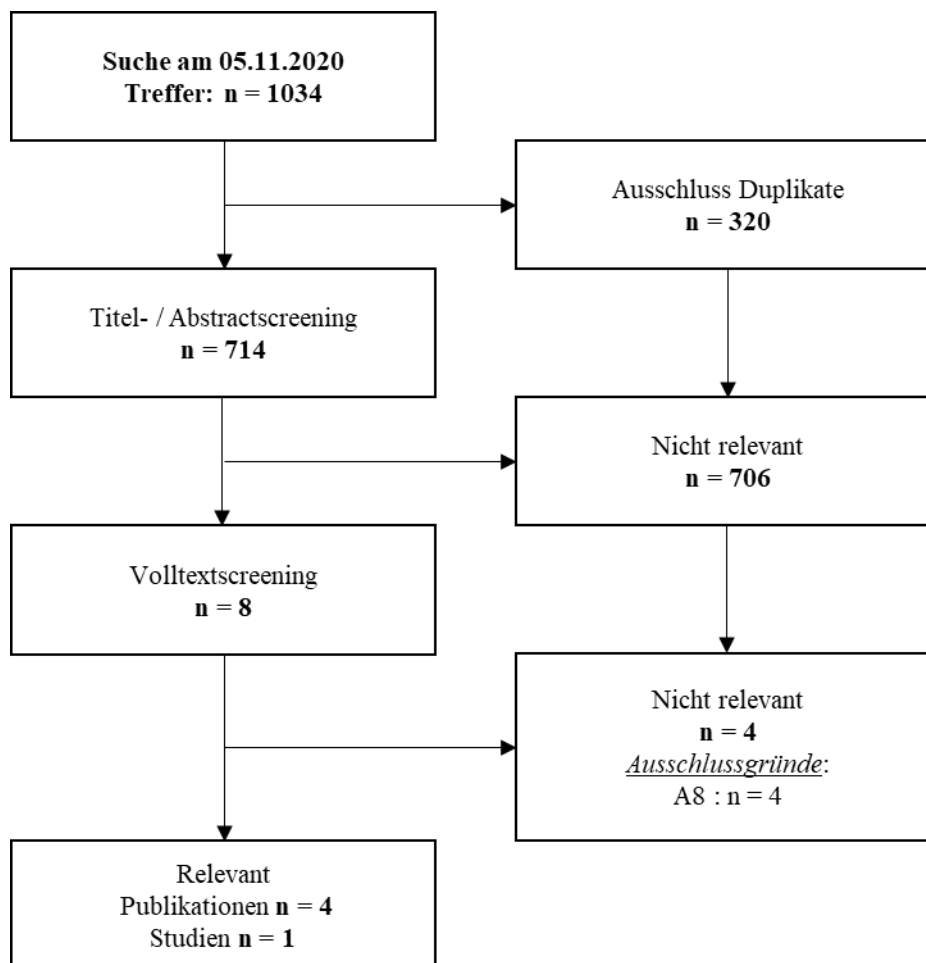


Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Nivolumab) für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Nivolumab und Brückenkomparator Everolimus für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 05.11.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-7 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit der ZVT Nivolumab und Brückenkomparator Everolimus im vorliegenden AWG ergab 1.034 Treffer, darunter 320 Duplikate. Von den verbliebenen 714 Treffern wurden 706 nach Titel- / Abstractscreening und vier nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten fünf für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Anonymous 2016b; Cella 2016; Escudier 2017; Motzer 2020) (Abbildung 4-49).

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-75) 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.]

Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
205 NCT01136733 2010-019484-10	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016) AMIS (AMIS 2015)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit der ZVT (Cabozantinib) für den adjustierten indirekten Vergleich				
METEOR NCT01865747 XL184-308	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2018) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2020a)	nein	ja	abgeschlossen
Suche nach RCT mit der ZVT (Nivolumab) für den adjustierten indirekten Vergleich				
CheckMate 025 NCT01668784 CA209-025	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020b) Clinicaldata EMA (EMA 2017)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-77 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT und die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-77 der 22.10.2020 (ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP) bzw. der 24.10.2020 (AMIS).

Für die Suche nach RCT mit der ZVT Cabozantinib für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-77 der 22.10.2020 (ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP).

Für die Suche nach RCT mit der ZVT Nivolumab für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-77 der 05.11.2020 (ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP) bzw. der 07.11.2020 (Clinicaldata EMA).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-75) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
205	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257) (Eisai GmbH 2016) IQWiG Nutzenbewertung (A16-63 (IQWiG 2016a))	ja	ja	ja
Suche nach RCT mit der ZVT (Cabozantinib) für den adjustierten indirekten Vergleich				
METEOR	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) (Ipsen Pharma GmbH 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-56) (IQWiG 2018)	nein	ja	ja
Suche nach RCT mit der ZVT (Nivolumab) für den adjustierten indirekten Vergleich				
CheckMate 025	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-230) (BMS 2016) IQWiG Nutzenbewertung (A16-24) (IQWiG 2016b)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-78 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.

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT und die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-78 der 22.10.2020.

Für die Suche nach RCT mit der ZVT Cabozantinib für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-78 der 22.10.2020.

Für die Suche nach RCT mit der ZVT Nivolumab für den adjustierten indirekten Vergleich ist der Stand der Informationen in Tabelle 4-78 der 11.11.2020.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 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 4-79: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

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 und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich						
205	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	Ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016) AMIS (AMIce 2015)	ja (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)
RCT mit der ZVT (Cabozantinib) für den adjustierten indirekten Vergleich						
METEOR	nein	nein	ja	nein	Ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2018) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2020a)	ja (Cella 2018; Choueiri 2015; Donskov 2020; Escudier 2018; Powles 2018; Tannir 2020)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

*bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
205	RCT, multizentrisch, 1:1:1 Randomisierung, offene Phase 1b/2 Studie	Erwachsene Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem vorwiegend klarzelligem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung sowie einem radiologischen Nachweis der Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der Beendigung der vorangegangenen Therapie oder innerhalb der anschließenden 9 Monate	Lenvatinib + Everolimus (N=51) Lenvatinib (N=52) Everolimus (N=50)	1. <u>Prärandomisierungsphase</u> (bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum): bis zu 21 Tage 2. <u>Randomisierungsphase</u> (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Eintritt von insgesamt mindestens 90 Progressions-Ereignissen gesamt über alle 3 Studienarme sowie mindestens 60 PFS- Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen) 3. <u>Extensionsphase (bestehend</u> <u>aus Behandlungs- und</u> <u>Nachbeobachtungsphase^a)</u>	37 Zentren in 5 Ländern (Polen: 4; Spanien: 4; Tschechien: 5; UK: 11; USA: 13) <u>Zeitraum der</u> <u>Durchführung:</u> Beginn Phase 1b: 12.08.2010 Beginn Phase 2: 16.03.2012 Studienende: 08.02.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante</u> <u>sekundäre</u> <u>Endpunkte:</u> OS Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
METEOR	RCT, Phase 3, offen, parallel	Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem RCC, die während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression hatten. KPS-Score der Patienten sollte ≥ 70 % sein. Stabile Patienten mit Hirnmetastasen waren ebenfalls zugelassen. Erlaubte vorausgegangene Therapien - ohne Einschränkung der Anzahl - waren Zytokine, Chemotherapien, monoklonale Antikörper (inklusive gezielter Therapien bezüglich der Rezeptoren VEGF, PD-1 oder PD-L1). Nicht zugelassen waren Patienten mit vorausgegangener Therapie eines mTOR-Inhibitors oder Cabozantinib, sowie Patienten mit bekannter unkontrollierbarer Krankheit.	<u>ITT-Population:</u> Cabozantinib (N=330) Everolimus (N=328) <u>PITT-Population:</u> Cabozantinib (N=187) Everolimus (N=188) <u>Safety-Population:</u> Cabozantinib (N=331) Everolimus (N=322)	<u>Run-in-Phase:</u> Screening der Patienten, in dem untersucht wird, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen. <u>Behandlungsphase:</u> Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Cabozantinib oder Everolimus, solange der klinische Nutzen unter Behandlung bestehen bleibt, und solange keine inakzeptable Toxizität auftritt oder eine folgende systemische Antikrebstherapie erforderlich ist. In dieser Zeit unterziehen sie sich periodischen Verträglichkeits- und Tumorbewertungen. <u>Nachbeobachtungsphase:</u> Nachfolgende Beobachtung der Patienten hinsichtlich Verträglichkeit (bis 30 (+14) Tage nach Therapieabbruch) und Überleben (alle acht Wochen).	Internationale multizentrische Studie in 173 Studienzentren (Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA). 08/2013–10/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Tumorbewertung anhand der Gesamtansprechrate (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-19-Fragebogens Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-Fragebogens UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts in der Randomisierungsphase waren, wurden in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase weiterbehandelt oder nach Therapiebeendigung alle 12 Wochen bzgl. ihres Langzeitüberlebens bis zum Tod weiterbeobachtet. EQ-5D: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions; FKSI-19: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-19; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: Intention-to-treat; KPS: Karnofsky performance status; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; OS: Gesamtüberleben (overall survival); PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PITT-Population: Primary Endpoint Intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TEAE: Während Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor); vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung; VEGFR-TKI: VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Eisai Inc. 2016; Ipsen Pharma GmbH 2017						

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Arm A: Lenvatinib + Everolimus	Arm B: Cabozantinib	Arm C: Everolimus	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
205	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg und zwei 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette), Einnahme einmal täglich, oral Die Patienten nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein.	Nicht untersucht	Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten), Einnahme einmal täglich, oral	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung
METEOR	Nicht untersucht	60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral	10 mg Everolimus, einmal täglich, oral	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war mindestens eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung Die erste Dosis musste in der Klinik eingenommen werden. Patienten wurden angehalten, mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Behandlung nichts zu essen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) Eisai Inc. 2016; Ipsen Pharma GmbH 2017				

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Charakteristika	Studie 205		Studie METEOR	
	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
Alter (Jahre)				
Median (Min; Max)	61,0 (44; 79)	58,5 (37; 77)	62,5 (32; 86)	62,0 (31; 84)

Charakteristika	Studie 205		Studie METEOR	
	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
≤ 65	31 (60,8)	39 (78,0)	k. A.	k. A.
> 65	20 (39,2)	11 (22,0)		
< 65	k. A.	k. A.	196 (59)	198 (60)
≥ 65			134 (41)	130 (40)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	35 (68,6)	38 (76,0)	253 (77)	241 (73)
Weiblich	16 (31,4)	12 (24,0)	77 (23)	86 (26)
Keine Angabe	0	0	0	1 (0)
Ethnische Gruppe, n (%)				
Kaukasisch / weiß	50 (98,0)	47 (94,0)	269 (82)	263 (80)
Asiatisch / nicht-weiß	1 (2,0)	2 (4,0)	46 (14)	42 (13)
Unbekannt / keine Angabe	0	1 (2,0) ^a	15 (4)	23 (7)
Region, n (%)				
Europa	46 (90,2)	36 (72,0)	167 (51)	153 (47)
Nordamerika	5 (9,8) ^b	14 (28,0) ^b	118 (36)	122 (37)
Pazifik-Asien	0	0	39 (12)	47 (14)
Südamerika	0	0	6 (1,8)	6 (1,8)
ECOG-PS, n (%)				
0	27 (52,9)	28 (56,0)	226 (68)	216 (66))
1	24 (47,1)	22 (44,0)	104 (32)	112 (33)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung (Monate)				
Median (Min; Max)	31,8 (5,1; 215,9)	26,0 (2,0; 147,2)	33,6 (0; 360) ^b	30,0 (0; 396) ^b
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)				
Klarzellig	50 (98,0)	50 (100)	330 (100)	328 (100)
Andere	1 (2,0) ^d	0	0	0
Vorausgegangene Nephrektomie, n (%)				
Nein	23 (45,1)	22 (44,0)	47 (14)	49 (15)
Ja	28 (54,9)	28 (56,0)	283 (86)	279 (85)
MSKCC-Risikoscore, n (%)^e				
Günstig (Wert=0)	12 (23,5)	12 (24,0)	150 (45)	150 (46)

Charakteristika	Studie 205		Studie METEOR	
	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
Intermediär (Wert=1)	19 (37,3)	19 (38,0)	139 (42)	135 (41)
Ungünstig (Wert=2 oder höher)	20 (39,2)	19 (38,0)	41 (12)	43 (13)
Heng-Kriterien, n (%)^f				
Günstig (Wert=0)	8 (16,0)	9 (18,0)	66 (20)	62 (19)
Intermediär (Wert=1 oder 2)	32 (64,0)	29 (58,0)	210 (64)	214 (65)
Ungünstig (Wert=3 oder höher)	10 (20,0)	12 (24,0)	54 (16)	52 (16)
Vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung, n (%)				
Ja	51 (100,0)	50 (100,0)	330 (100)	328 (100)
1	51 (100,0)	50 (100,0)	235 (71)	229 (70)
≥ 2			95 (29)	99 (30)
a: Ethnische Gruppe und Ethnizität nicht registriert und als unbekannt definiert b: Eigene Berechnung (im Cabozantinib-Dossier in Jahren angegeben) c: USA d: Geringe Protokollverletzung: Dieser Patient hatte ursprünglich eine histologisch bestätigte Diagnose eines Nierenzellkarzinoms und zu Studieneintritt eine Diagnose eines teilweise klarzelligen, teilweise papillären Nierenzellkarzinoms. Dies stellte eine geringfügige Protokollverletzung dar, da, gemäß Einschlusskriterium 3, nur Patienten in die Studie aufgenommen werden sollten, für die eine mittels Gewebeprobe bestätigte Diagnose eines überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinoms vorlag. e: Der Gesamtrisikowert basiert auf drei Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte (Studie 205). e: Der Gesamtrisikowert basiert auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozytenzahl zu Baseline und Zeit von Diagnose bis Randomisierung. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte (Studie 205). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) Eisai Inc. 2015a; Ipsen Pharma GmbH 2017				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie 205

Studiendesign

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung untersucht.

Es waren 37 Studienzentren in fünf Ländern (Polen, Spanien, Tschechien, UK, USA) beteiligt.

Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prärandomisierungsphase, 2. Randomisierungsphase und 3. Extensionsphase. In der ersten Phase, der Prärandomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). An Tag -1 oder an Tag 1 des ersten Zyklus vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation wurden die Untersuchungen zu Studienbeginn durchgeführt, wobei die hämatologische und die klinisch-chemische Untersuchung sowie der Schwangerschaftstest auch bis zu 72 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden konnten. Zudem wurde erneut die Eignung zur Studienteilnahme anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (Baseline-Zeitraum). In der Randomisierungsphase wurden die Patienten mittels 1:1:1 Randomisierung einem der drei Studienarme zugeteilt. Im Kombinationstherapiearm erhielten die Patienten Lenvatinib in Kombination mit Everolimus täglich in einer Dosierung von Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) in Kombination mit Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette). Lenvatinib und Everolimus wurden hierbei gleichzeitig eingenommen. Im Lenvatinib-Arm erhielten die Patienten Lenvatinib täglich in einer Dosierung von 24 mg (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel). Die Patienten im Everolimus-Arm (Kontrollgruppe) erhielten Everolimus täglich in einer Dosierung von Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten). Die Randomisierungsphase begann ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und endete mit der Beobachtung von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme und mindestens 60 PFS-Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Therapiearmen. Die abschließende Extensionsphase bestand aus einer Behandlungsphase sowie dem Follow-up-Zeitraum. Während der Extensionsphase blieben solche Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse des primären Endpunkts noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, in dem bei der Randomisierung zugewiesenen Therapiearm. Patienten, die aufgrund einer bestätigten Progression oder eines sonstigen gemäß Studienprotokoll vorgeschriebenen Grundes die Einnahme der Studienmedikation bereits während der Randomisierungsphase beendet hatten, gingen direkt in die Nachbeobachtung über.

Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum Widerruf der Einwilligung des Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle zwölf Wochen für alle Patienten durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendet hatten, wurden ebenfalls alle acht Wochen bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung nachbeobachtet (Eisai Inc. 2015a).

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib in Kombination mit Everolimus; Arm B: Lenvatinib; Arm C: Everolimus), stratifiziert nach „Hämoglobin“ (zwei Ausprägungen: Männer: ≤ 13 g/dL und > 13 g/dL; Frauen: $\leq 11,5$ g/dL und $> 11,5$ g/dL) und „korrigiertem Serumkalzium“ (zwei Ausprägungen: ≥ 10 mg/dL und < 10 mg/dL). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen IxRS nach der Methode von Pocock und Simon („dynamic balancing procedure“) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des offenen Studiendesigns, nicht verblindet. Da die Behandlungssequenz mittels IxRS verdeckt ermittelt wurde, war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment) (Eisai Inc. 2015a).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 205 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden OS, ORR sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Eisai Inc. 2015a). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS

Verträglichkeit

- SUE
- Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- CSE (Gesamtrate)
- CSE (schwerwiegende
- CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt OS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berichtet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um die primäre Analyse zu aktualisieren. Die zweite Analyse mit Datenschnitt 10.12.2014 wurde auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, nachdem noch ca. die Hälfte der Studienpopulation in der Studie 205 verblieben war. Die dritte Analyse mit Datenschnitt 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der FDA vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt, das FAS entspricht der ITT-Population.

Für den **Endpunkt PFS** wurde das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Hämoglobinwert (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 auf Basis der Daten des IIR und der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Zur Konsistenzprüfung des Endpunkts PFS werden ergänzend die Ergebnisse des Endpunkts ORR dargestellt.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten des SAS durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib und Everolimus und Everolimus-Monotherapie) der Studie 205 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,7 Jahre im Kombinationsarm und 58,9 Jahre im Everolimus-Arm. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte im Kombinationsarm 68,6 % und im Everolimus-Arm 76 % aller Patienten aus. 98 % der Patienten im Kombinationsarm bzw. 94 % der Patienten im Everolimus-Arm zählten zur ethnischen Gruppe der Kaukasier.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die Prognosescores (ECOG Performance Status, MSKCC-Risikoscore und Heng-Kriterien) war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Hämoglobin-Wert in der Ausprägung ≤ 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL für Frauen betrug im Kombinationsarm 64,7 % und im Everolimus-Arm 62 % und in der Ausprägung > 13 g/dL für Männer und $> 11,5$ g/dL für Frauen 35,3 % im Kombinationsarm und 38 % im Everolimus-Arm. Auch das korrigierte Serumkalzium war in beiden Ausprägungen (≥ 10 mg/dL und < 10 mg/dL) in beiden Armen vergleichbar.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-17).

Zusammenfassend können die Unterschiede zwischen dem Kombinationsarm und dem Everolimus-Arm als gering eingestuft werden. Es kann von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.07.2015 befanden sich noch vier Patienten in der Behandlungsphase der Studie, davon zwei im Kombinationsarm Lenvatinib + Everolimus und jeweils ein Patient im Lenvatinib- und im Everolimus-Monotherapiearm. Alle Patienten

beendeten die Studie aufgrund der Krankheitsprogression, der letzte (im Kombinationsarm) am 08.02.2018 (Eisai Inc. 2019a).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 205 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 97,4 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Vier der fünf Länder mit Studienzentren sind europäische Länder (Tschechien: N=23, Polen: N=26, Spanien: N=18, UK: N=50) und tragen mit insgesamt 117 Patienten den Großteil zur gesamten Studienpopulation bei. Auch die Patienten aus Zentren der USA (N=36) werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich somit auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2017) und der europäischen (Albiges 2019; EAU 2020; Escudier 2019) bzw. der internationalen Leitlinien wider (NCCN 2020).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 205 liegt bei 61 Jahren. Dies ist ein übliches Phänomen, das in vielen onkologischen Studien auftritt. Es kann durch eine generell höhere Bereitschaft jüngerer Patienten an klinischen Studien teilzunehmen, erklärt werden. Zudem zeigt sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Interaktion bezüglich des Alters. Es kann davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt. Bezüglich der UE finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, so dass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Des Weiteren entspricht die Intervention in Studie 205 Lenvatinib (18 mg) in Kombination mit Everolimus (5 mg) einmal täglich oral der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation für Kisplyx® eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai GmbH 2020).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 205 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In den Tragenden Gründen zum 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) wird die Studie METEOR, die zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wird, vom G-BA wie folgt beschrieben:

„Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie, in welcher Cabozantinib gegenüber Everolimus verglichen wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierenden, klarzelligen Nierenzellkarzinom, welche mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky-Status $\geq 70\%$, entspricht einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1). Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen). In die Studie wurden keine Patienten mit einem nicht klarzelligen histologischen Subtyp und mit einer gegen VEGF gerichteten Bevacizumab-Vortherapie eingeschlossen, obwohl diese Eingrenzungen in der Behandlung laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht bestehen.

658 Patienten wurden durch Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cabozantinib (330 Patienten) oder Everolimus (328 Patienten) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der Vortherapien mit einem gegen VEGF gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI; 1 versus ≥ 2) und nach Anzahl an Risikofaktoren nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 0 versus 1 versus 2-3). Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Behandlung jeweils mit Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand, keine inakzeptable Toxizität auftrat oder eine nachfolgende systemische antineoplastische Therapie erforderlich war. Die Behandlung konnte auch nach eintretender Krankheitsprogression weitergeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten uneingeschränkt mit Folgetherapien behandelt werden, ein Wechsel von dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war nicht vorgesehen.

Ursprünglich waren vorab zwei ereignisfallgetriebene Analysen geplant – eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS nach 259 Progressionsereignissen und eine finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach mindestens 408 Todesfällen. In Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) erfolgte ein weiterer, nicht vorab geplanter Datenschnitt für das Gesamtüberleben zum 31. Dezember 2015. Somit erfolgte der erste Datenschnitt am 22. Mai 2015, der zweite (ungeplante) Datenschnitt am 31. Dezember 2015 und der 3. Datenschnitt (finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach 430 Todesfällen) am 02. Oktober 2016. Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnittes herangezogen.“ (G-BA 2018b).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In der Dossierbewertung des IQWiG zur Cabozantinib (A17-56) beschreibt das IQWiG die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie METEOR gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Dossierbewertung A16-69 [3]). Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.“ (G-BA 2018b).

Unterschiede Studie 205 und METEOR

Die Charakteristika der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-82 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und offen, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention auf die Krankheitschwere des inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Der primäre Endpunkt bei beiden Studien war das PFS. Dabei schließen sie beide nur Patienten ein, für die eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression, gemäß den RECIST 1.1 Kriterien, vorlag.

Patienten konnten in der METEOR Studie, im Gegensatz zur Studie 205, mehr als eine vorherige VEGF / VEGFR Therapie erhalten. Ein Ausschluss dieser Patienten ist jedoch nicht notwendig, da die im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabozantinib im AWG vorgelegten Unterlagen, die auch zur Durchführung dieses indirekten Vergleichs nach Bucher herangezogen wurden, belegen, dass die Anzahl der Vortherapien keine Effektmodifikation für die Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cabozantinib nahelegt, sodass die Anzahl der Vortherapien keinen verzerrenden Aspekt darstellt.

Wie in Tabelle 4-82 ausführlich dargestellt, sind die Behandlungsarme Lenvatinib und Everolimus der Studie 205 und die Behandlungsarme Cabozantinib und Everolimus der METEOR Studie hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

In der Studie 205 wurden die Patienten so lange behandelt, bis insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignisse oder Tode vor Krankheitsprogression über alle drei Studienarme und mindestens 60 PFS-Ereignisse oder Todesfälle vor Krankheitsprogression für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Therapiearmen vorlagen. In der METEOR Studie wurden Patienten so lange behandelt, bis sich etwa 259 Ereignisse (Tod oder Progression) ereigneten. Untersucht wurde das Medikament Cabozantinib gegen Everolimus.

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien 205 und METEOR sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden beide Studien in westlichen Industrieländern in Europa und Nordamerika mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und der überwiegende Teil der Studienpopulation zählt zur ethnischen Gruppe „Kaukasier“ bzw. „Weiße“ (Tabelle 4-82).

Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Eisai GmbH 2020).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.1.2.2 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 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 205

Die Studie 205 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS realisiert (Allocation Concealment). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Verträglichkeitsendpunkten und den Subgruppenanalysen – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Die Darstellung der Ergebnisse gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Die fehlende Verblindung stellt in dieser onkologischen Studie mit dem patientenrelevanten objektiv erhebbaren Endpunkt Gesamtüberleben keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar. Insbesondere für die beiden patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit, OS und PFS, führt die fehlende Verblindung zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS erfolgte durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren und stellt somit ebenfalls keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In den Tragenden Gründen zum 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) wird das Verzerrungspotential der Studie METEOR vom G-BA wie folgt beschrieben:

„Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Phase-3-Zulassungsstudie METEOR, in der Cabozantinib in einem randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus verglichen wurde. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben (Mortalität) als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität ist aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Aufgrund des als niedrig eingestuften Verzerrungspotentials für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene wird eine Herabstufung der Aussagesicherheit insgesamt nicht als sachgerecht erachtet.“ (G-BA 2018b).

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 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Verträglichkeit
	OS	PFS, ORR	UE ^a
205	ja	ja	ja
METEOR	ja	ja	ja
a: Analysen für Patienten mit UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se			

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
1	205	•		•
1	METEOR		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

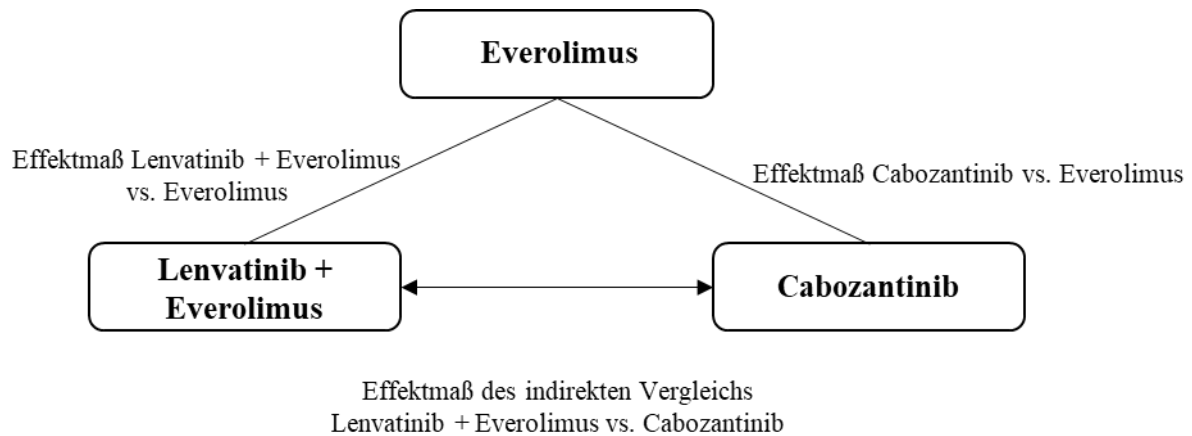


Abbildung 4-50: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
205	OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie bekanntermaßen noch lebten. Die erste Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Es wurden darüber hinaus zwei post-hoc-Analysen durchgeführt, um die erste Analyse zu aktualisieren. Datenschnitt für die zweite Analyse war der 10.12.2014 und für die dritte Analyse der 31.07.2015. Diese zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um neben dem deutlich belegten Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie für den Endpunkt PFS auch hinsichtlich des zweiten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkts OS den Vorteil der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus durch Daten mit weiter erhöhter Aussagekraft zu untermauern. Die Überlebenszeitenkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI, p-Wert sowie die absolute Überlebensdifferenz in Monaten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.
METEOR	Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts OS in Modul 4 wie folgt: „Dauer Gesamtüberleben = (Datum Tod oder Zensierung – Datum Randomisierung) + 1 Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert. Der formale Hypothesentest wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt und für die PITT-Population wiederholt. Die Analysen auf Basis der PITT-Population stellen somit Sensitivitätsanalysen dar. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren die hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren, Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF). Im statistischen Analyseplan war vorgesehen, die Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren aus den Quelldaten des EDC-System heranzuziehen. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das hinsichtlich derselben Faktoren wie der Log-Rank-Test stratifiziert wurde, berechnet. Der Überlebensstatus der Patienten wurde zu allen geplanten Visiten und nach der Post-Treatment-Follow-Up-Visite alle 8 Wochen (± 7 Tage) bestimmt. Patienten wurden bis zum Tod, dem Rückzug der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Sponsors, die Datenerfassung zu beenden, nachverfolgt“ (Ipsen Pharma GmbH 2017)
CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report); eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS: Gesamtüberleben (overall survival); PITT-Population: Primary Endpoint Intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor	

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 205

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, in das alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In der Dossierbewertung des IQWiG zur Cabozantinib (A17-56) beschreibt das IQWiG das Verzerrungspotential des Endpunkts OS wie folgt:

„Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.“ (IQWiG 2018).

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

Tabelle 4-88: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie 205 (Datenschnitt, 31.07.2015)					
OS	51	32 (62,7)	50	37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus EMA 2016					

Tabelle 4-89: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT mit der ZVT Cabozantinib

	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie METEOR (Datenschnitt, 02.10.2016)					
OS	330	198 (60,0)	328	232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie IQWiG 2018					

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

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

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

Tabelle 4-90: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib HR [95 %-KI]
OS	0,59 [0,36; 0,97]	0,70 [0,58; 0,85]	0,84 [0,50; 1,43]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus			

Im Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis Tod aus jeglichem Grund unter Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,50; 1,43]) (Tabelle 4-90).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
1	205	•		•
1	METEOR		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

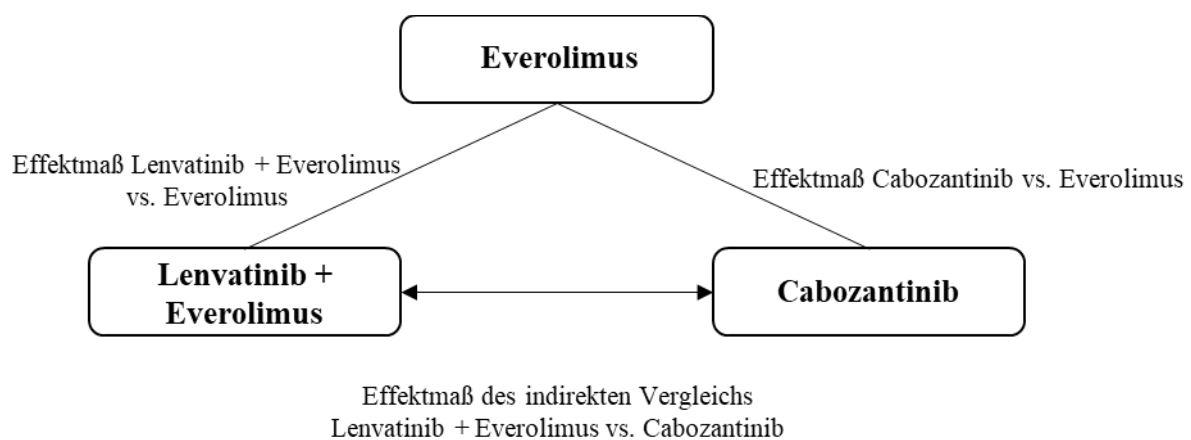


Abbildung 4-51: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
205	PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Als Datenschnitt für die Analyse war der Zeitpunkt des Auftretens von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen in allen Studienarmen und mindestens 60 PFS-Ereignissen in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch den Prüfarzt sowie durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse) für den Datenschnitt 13.06.2014. Die Auswertung des IIR, eine Analyse, die im Zulassungsverfahren der FDA post-hoc angefordert wurde, stellt aufgrund ihres

Studie	Operationalisierung
	verblindeten und unabhängigen Charakters im Folgenden die Hauptanalyse dar. Die Auswertung durch den Prüfarzt wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Für alle Patienten wurde routinemäßig durchgeführt: • Tumorbeurteilungen initial während der Prärandomisierungsphase sowie anschließend alle acht Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung (Randomisierungsphase): Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens, des Thorax, des Abdomens und aller bekannten Krankheitsorte. • Hirn-Scans zum Zeitpunkt des Screenings mittels CT oder MRT, bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte oder, sofern klinisch indiziert, zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten (alle acht Wochen) vorgenommen. • Knochen-Scans innerhalb von 42 Tagen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und dann bei positivem Befund alle 24 Wochen nach Randomisierung oder wenn klinisch indiziert und innerhalb von einer Woche, nachdem ein CR oder PR nachgewiesen wurde. Die Überlebenszeitkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI, p-Wert sowie die absolute PFS-Differenz in Monaten. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse zum PFS wurden die in Kapitel 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dargestellt. Ergänzend wurden die im CSR berichteten Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu untermauern.
METEOR	Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts PFS in Modul 4 wie folgt: „Dauer des progressionsfreien Überlebens war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Progress, bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1), oder bis zum Tod definiert (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat). Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate] = (frühestes Datum von Tod, Progress oder Zensurierung – Datum Randomisierung+1)/30,4375 Das Progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie. Die primäre, präspezifizierte Analyse war nach dem Auftreten von mindestens 259 Ereignissen (Tod oder Progression) in der PITT-Population und dem Einschluss aller 650 geplanten Patienten der ITT-Population durchzuführen. Für die primäre Analyse wurde die PITT-Population herangezogen, um mögliche Verzerrungen durch einen zu hohen Einfluss von Patienten mit frühen Progressen zu vermeiden. Es wurden ausschließlich adäquate Tumorbewertungen zur Bestimmung von Progressen oder Zensurierungen herangezogen. Als adäquate Tumorbewertungen wurden Bewertungen des Tumoransprechens gemäß RECIST (Version 1.1) als komplettes Ansprechen (complete response, CR), partielles Ansprechen (partial response, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD), Progress (progressive disease, PD) oder nicht zutreffend (not applicable, NA) (keine Zielläsionen zur Baseline) definiert. Bei teilweise fehlenden Tumordaten oder intermediären Läsionen wurde, sofern ein Progress nicht anderweitig ersichtlich war, das Tumoransprechen mit "nicht bewertbar" ("not evaluable") angegeben und als nicht adäquat betrachtet. Das dokumentierte Progressionsdatum war festgelegt als das Datum der Visite der Tumorbewertung, bei der ein Progress festgestellt wurde. Wenn die Tumorbewertung auf mehreren Untersuchungen (z. B. tomographische Verfahren) beruhte, wurde das Datum der ersten Untersuchung als Progressionsdatum (oder Datum der Zensurierung) herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	Generelle Regeln zur Zensierung von Patienten für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens: Patienten, die vor einem Progress eine nachfolgende gegen den Tumor gerichtete Therapie (einschließlich Bestrahlung außer Bestrahlung des Knochens) erhielten, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung an oder vor dem Datum, an dem die nachfolgende Therapie initiiert wurde, rechtszensiert. Patienten, die vor einem Progress einer operativen Tumoresektion unterzogen wurden, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung an oder vor dem Datum der Operation rechtszensiert. Patienten ohne Progress, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht zensiert worden waren, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung rechtszensiert. Patienten, die unmittelbar vor einem Progress zwei oder mehr geplante Tumorbewertungen aufeinanderfolgend verpassten, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung vor den fehlenden/inadäquaten Tumormessungen rechtszensiert. Sofern unmittelbar nach zwei oder mehr fehlenden/inadäquaten Tumorbewertungen wieder eine adäquate Tumorbewertung der Kategorie SD, PR oder CR verfügbar war, wurde dies als hinreichender Nachweis dafür erachtet, dass kein Progress erfolgt war, und die fehlenden Tumorbewertungen wurden vernachlässigt. Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Studienarme wurde für den primären Endpunkt mit einem stratifizierten Log-Rank-Test und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben, die auch hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das ebenfalls hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert war, durchgeführt. Die Ablehnung der Nullhypothese sowie die Inferenz, dass das progressionsfreie Überleben im Cabozantinib-Arm besser war als im Everolimus-Arm, war bei einem HR <1 in Verbindung mit einem statistisch signifikanten p-Wert des Log-Rank-Tests vorgesehen“ (Ipsen Pharma GmbH 2017)
	CR: Vollständiges Tumorausprechen (complete response); CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report); CT: Computertomografie; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; NA: Nicht zutreffend; ORR: Objektive Ansprechrare (objective response rate); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PR: Teilweises Tumorausprechen (partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (stable disease)

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
METEOR	niedrig	nein	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen sowohl Ergebnisse zur PITT- als auch zur ITT-Population vor. ITT: Intention-to-treat; PITT: Primary endpoint intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 205

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Gesamtüberleben beschrieben – subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts PFS in Modul 4 wie folgt:

„Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der PITT-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten). Die Verwendung dieser Analysepopulation war präspezifiziert, um mögliche Verzerrungen durch eine zu hohe Gewichtung von Patienten mit frühen Progressen zum Zeitpunkt der primären Analyse bei der

ersten Interimanalyse zu vermeiden. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen ITT-Population (alle randomisierten Patienten) liegt vor.

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie, allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt Progressionsfreies Überleben beruht, durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig bewertet.“ (G-BA 2018b).

Für den indirekten Vergleich nach Bucher gegenüber Lenvatinib und Everolimus wurde die ITT Population herangezogen.

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

Tabelle 4-94: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie 205 (Datenschnitt, 13.06.2014)					
PFS	51	24 (47,1)	50	29 (58,0)	0,45 [0,26; 0,79]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus Eisai Inc. 2015b					

Tabelle 4-95: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT mit der ZVT Cabozantinib

	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie METEOR (Datenschnitt, 02.10.2016)					
PFS	330	180 (54,5)	328	214 (65,2)	0,52 [0,43; 0,64]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Ipsen Pharma GmbH 2017					

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

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

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

Tabelle 4-96: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib HR [95 %-KI]
PFS	0,45 [0,26; 0,79]	0,52 [0,43; 0,64]	0,87 [0,48; 1,56]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); vs.: versus			

Im Endpunkt PFS zeigte sich für die Zeit bis zum Ereignis unter Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,48; 1,56]) (Tabelle 4-96).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse werden ergänzend die Ergebnisse der ORR (definiert als CR oder PR) dargestellt.

Ein Ansprechen auf die Therapie wurde in beiden Studien unter Verwendung radiologischer Bildgebungsverfahren anhand der RECIST Kriterien v 1.1 durch unabhängige radiologische Bewertungskomitees beurteilt. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-97: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	RR [95 %-KI]
Studie 205 (Datenschnitt, 13.06.2014)					
ORR	51	18 (35,3)	50	0 (0,0)	36,29 ^b [2,25; 586,30]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) b: Berechnet mittels Review Manager Version 5.3 ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RR: Relatives Risiko; vs.: versus Eisai Inc. 2015b, 2020b					

Tabelle 4-98: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT mit der ZVT Cabozantinib

	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	RR [95 %-KI]
Studie METEOR (Datenschnitt, 02.10.2016)					
ORR	330	57 (17,3)	328	11 (3,4)	5,15 [2,75; 9,64]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT) ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Ipsen Pharma GmbH 2017					

Tabelle 4-99: Ergebnis für den Endpunkt ORR aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus RR [95 %-KI]	Cabozantinib vs. Everolimus RR [95 %-KI]	Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib RR [95 %-KI]
ORR	36,29 [2,25; 586,30]	5,15 [2,75; 9,64]	7,05 [0,41; 121,98]
KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus			

Im Endpunkt ORR zeigte sich für die Zeit bis Ereignis unter Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil (RR [95 %-KI]: 7,05 [0,41; 121,98]) (Tabelle 4-99).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt ORR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Verträglichkeit– indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
1	205	•		•
1	METEOR		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

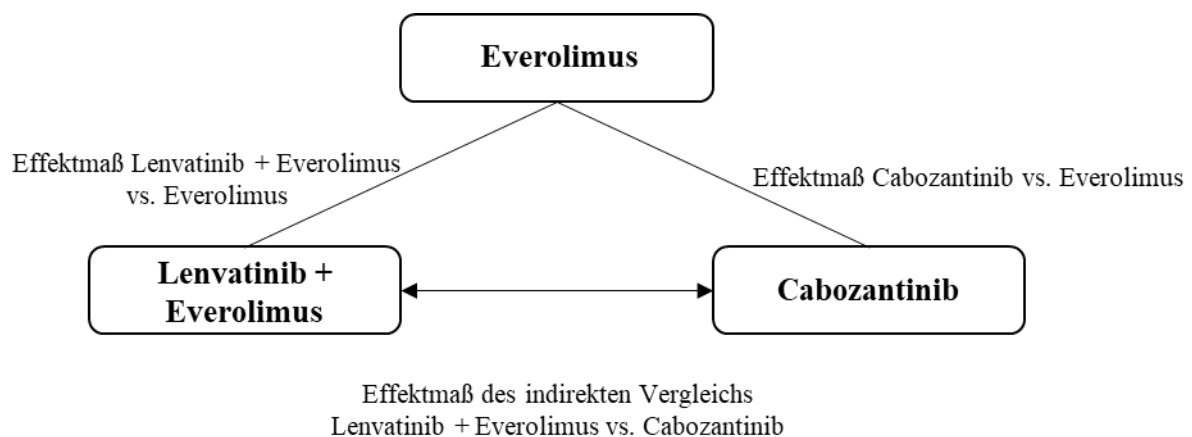


Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
205	Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat oder dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0. Dargestellt werden SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE, die zum Therapieabbruch führten. Zusätzlich werden diejenigen UE mittels SOC und PT abgebildet, die bei mindestens 10 % der Patienten und die bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten. Für schwere UE und SUE erfolgte eine zusätzliche Analyse der Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden auf SOC- / PT-Ebene deskriptiv abgebildet. Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis des SAS statt. Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) erfasst, definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis hatte oder zensiert wurde, minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis des SAS berechnet.
METEOR	Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit in Modul 4 wie folgt: „Erfasst wurden während der Studie neue und sich verschlechternde UE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Behandlung in der Studie permanent abzubrechen (sowie in Bezug auf schwerwiegende therapieassoziierte UE darüber hinaus). Informationen zu UE wurden bei den Studienvisiten gesammelt und konnten auch jederzeit telefonisch oder als spontaner Patientenbericht gemeldet werden. (Bestimmte andauernde UE, einschließlich aller andauernden SUE, wurden länger als 30 Tage nach der Entscheidung des permanenten Behandlungsabbruchs weiterverfolgt.) Für die Analyse wurden die UE anhand von MedDRA (Version 17.0 oder höher) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. Der Schweregrad von UE wurde durch den Prüfarzt gemäß CTCAE Version 4 bewertet. Der Prüfarzt beurteilte darüber hinaus jedes UE als behandlungsassoziiert oder nicht. Alle Analysen von UE wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt. Es wurden nur UE, die nach der ersten Behandlung auftraten, berücksichtigt. Pro Behandlungsarm wurden die Anzahl und der Anteil von Patienten mit diversen UE berechnet. Es werden folgende Auswertungen betrachtet: Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte.“ (Ipsen Pharma GmbH 2017)
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse(system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/s; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event/s; UE: Unerwünschte/s Ereignis/e	

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

205

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In der Dossierbewertung des IQWiG zur Cabozantinib (A17-56) beschreibt das IQWiG das Verzerrungspotential des Endpunkts OS wie folgt:

„Die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie weitere spezifische UE werden – abweichend von der Einschätzung des pU – aufgrund der beschriebenen stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung als hoch verzerrt eingestuft. Bei den spezifischen UE ist die fehlende Verblindung ein weiterer potenziell verzerrender Faktor. Bei dem Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse werden zudem – abweichend von dem Vorgehen bei den anderen Endpunkten – Ergebnisse aus

einer Analyse ohne Stratifizierung präsentiert. Dieses Vorgehen wird nicht begründet und bleibt unklar.

Für die patientenrelevanten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Abbruch wegen UE liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt daher.“ (G-BA 2018b).

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

Tabelle 4-103: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie 205 (Datenschnitt, 31.07.2015)					
SUE	51	30 (58,8)	50	21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	51	39 (76,5)	50	27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62]
Therapieabbruch wegen UE	51	13 (25,5)	50	6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37]
PT Anaemie	51	9 (17,6)	50	13 (26,0)	0,55 [0,23; 1,30]
PT Diarrhoe	51	43 (84,3)	50	17 (34,0)	3,87 [2,19; 6,83]
PT Hypertonie	51	21 (41,2)	50	5 (10,0)	4,40 [1,66; 11,68]
PT Pneumonitis	51	3 (5,9)	50	6 (12,0)	0,32 [0,08; 1,36]
PT palmar-plantares Erythrodisaesthesiesyndrom	51	4 (7,8)	50	2 (4,0)	1,84 [0,34; 10,05]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	51	27 (52,9)	50	30 (60,0)	0,74 [0,44; 1,25]
SOC Erkrankungen des Blutes	51	12 (23,5)	50	16 (32,0)	0,59 [0,27; 1,27]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51	47 (92,2)	50	42 (84,0)	1,23 [0,81; 1,87]
SOC Gefäßerkrankungen	51	27 (52,9)	50	6 (12,0)	5,01 [2,06; 12,17]
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	51	4 (7,8)	50	6 (12,0)	0,50 [0,14; 1,83]
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	51	10 (19,6)	50	1 (2,0)	9,22 [1,18; 72,19]
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	51	7 (13,7)	50	1 (2,0)	6,02 [0,74; 49,34]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS) CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (system organ class); vs.: versus Eisai Inc. 2020b					

Tabelle 4-104: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT mit der ZVT Cabozantinib

	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
Endpunkt	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	HR [95 %-KI]
Studie METEOR (Datenschnitt, 02.10.2016)					
SUE	331	162 (48,9)	322	154 (47,8)	0,80 [0,63; 1,00]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	331	267 (80,7)	322	222 (68,9)	1,23 [1,03; 1,48]
Therapieabbruch wegen UE	331	91 (27,5)	322	95 (29,5)	0,72 [0,54; 0,98]
PT Anaemie	331	67 (20,2)	322	130 (40,4)	0,29 [0,22; 0,40]
PT Diarrhoe	331	249 (75,2)	322	95 (29,5)	3,85 [3,02; 4,90]
PT Hypertonie	331	123 (37,2)	322	26 (8,1)	5,29 [3,46; 8,09]
PT Pneumonitis	331	0 (0,0)	322	34 (10,6)	0,01 [0,00; 0,23]
PT palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	331	145 (43,8)	322	19 (5,9)	9,03 [5,59; 14,58]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	331	247 (74,6)	322	208 (64,6)	1,03 [0,86; 1,24]
SOC Erkrankungen des Blutes	331	90 (27,2)	322	142 (44,1)	0,38 [0,29; 0,50]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	331	313 (94,6)	322	250 (77,6)	1,73 [1,46; 2,05]
SOC Gefäßerkrankungen	331	157 (47,4)	322	53 (16,5)	3,23 [2,36; 4,41]
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	331	22 (6,6)	322	55 (17,1)	0,25 [0,15; 0,41]
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	331	44 (13,2)	322	8 (2,5)	4,43 [2,07; 9,44]
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	331	51 (15,4)	322	12 (3,7)	4,08 [2,17; 7,67]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS) CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (system organ class); vs.: versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA 2018a; Ipsen Pharma GmbH 2017; IQWiG 2018					

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Tabelle 4-105: Ergebnis für den Endpunkt Verträglichkeit (Zeit bis zum ersten Ereignis) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Lenvatinib + Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]
SUE	1,18 [0,66; 2,10]	0,80 [0,63; 1,00]	1,48 [0,79; 2,75]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	1,59 [0,96; 2,62]	1,23 [1,03; 1,48]	1,29 [0,76; 2,20]
Therapieabbruch wegen UE	1,64 [0,62; 4,37]	0,72 [0,54; 0,98]	2,28 [0,82; 6,32]
PT Anaemie	0,55 [0,23; 1,30]	0,29 [0,22; 0,40]	1,90 [0,76; 4,74]
PT Diarrhoe	3,87 [2,19; 6,83]	3,85 [3,02; 4,90]	1,01 [0,54; 1,86]
PT Hypertonie	4,40 [1,66; 11,68]	5,29 [3,46; 8,09]	0,83 [0,29; 2,41]
PT Pneumonitis	0,32 [0,08; 1,36]	0,01 [0,00; 0,23]	NE [NE; NE]
PT palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1,84 [0,34; 10,05]	9,03 [5,59; 14,58]	0,20 [0,03; 1,19]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,74 [0,44; 1,25]	1,03 [0,86; 1,24]	0,72 [0,41; 1,25]
SOC Erkrankungen des Blutes	0,59 [0,27; 1,27]	0,38 [0,29; 0,50]	1,55 [0,68; 3,53]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,23 [0,81; 1,87]	1,73 [1,46; 2,05]	0,71 [0,45; 1,12]
SOC Gefäßerkrankungen	5,01 [2,06; 12,17]	3,23 [2,36; 4,41]	1,55 [0,60; 3,98]
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,50 [0,14; 1,83]	0,25 [0,15; 0,41]	2,00 [0,50; 7,95]
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	9,22 [1,18; 72,19]	4,43 [2,07; 9,44]	2,08 [0,23; 18,64]

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]	Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib HR [95 %-KI]
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	6,02 [0,74; 49,34]	4,08 [2,17; 7,67]	1,48 [0,16; 13,22]
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (not estimable); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); vs.: versus			

In allen zur Verfügung stehenden Verträglichkeitsendpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib + Everolimus und der ZVT Cabozantinib (Tabelle 4-105).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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.

Subgruppenanalysen werden für den indirekten Vergleich nicht berichtet, da bereits die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs auf Basis der Gesamtpopulation eingeschränkt ist und maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen erlauben. Zum einen liegt jeweils nur eine Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT mit einem gemeinsamen Brückenkomparator vor, zum anderen liegen für die Studie mit der ZVT keine patientenindividuellen Daten vor, daher sind die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar und werden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
Studie 205			
ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016)	ja (Anonymous 2016a, 2018; Glen 2018; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)	ja (Eisai Inc. 2016, 2020b)
METEOR			
nein	ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2018) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2020a)	ja (Cella 2018; Choueiri 2015; Donskov 2020; Escudier 2018; Powles 2018; Tannir 2020)	ja (Ipsen Pharma GmbH 2017)

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
218	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 21.08.2017 Geplantes Studienende: November 2020 Datenschnitt für primäre Endpunkte, ORR und intolerable TEAE Grad 2 oder TEAE $\geq$ Grad 3: 14.02.2020	Lenvatinib + Everolimus 18 mg + 5 mg 14 mg + 5 mg
112	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 01.07.2015 Studienende: 29.05.2017	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg Dosis-limitierende Toxizität
ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); TEAE: Treatment-emergent adverse event/s Als Studien im Anwendungsgebiet wurden ausschließlich die Studien in Tabelle 4-110 aufgenommen, die Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei Patienten in Zweitlinientherapie eines inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten RCC untersuchen. Eisai Inc. 2020a					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-111 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-111 ist der 15.11.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-111 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
218	Ausschlussgrund A3 (vergl. Tabelle 4-4)
112	Ausschlussgrund A3 (vergl. Tabelle 4-4)

Die Studie 218 dient der Stützung der Ergebnisse der Studie 205. Dazu werden insbesondere die in der Studie 218 erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

4.3.2.3.1.2 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.

Studie 218 wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2) identifiziert und ausgeschlossen (Ausschlussgrund A3, vergl. Tabelle 4-4). Die Studie

untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Da in Studie 218 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden und die Ergebnisse der Studie 218 die Ergebnisse der Studie 205 stützen, wird Studie 218 im Folgenden dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-113 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.

Studie 218 wurde im Rahmen der Registerrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.3) identifiziert und ausgeschlossen (Ausschlussgrund A3, vergl. Tabelle 4-4). Die Studie untersucht zwei

verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Da in Studie 218 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden und die Ergebnisse der Studie 218 die Ergebnisse der Studie 205 stützen, wird Studie 218 im Folgenden dargestellt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

Stand der Informationen in Tabelle 4-113 ist der 22.10.2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-114 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-114 ist der 12.11.2020.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-115: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für						
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)						

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
218	unkontrolliert, zwei Lenvatinib- Dosierungen, multizentrisch, 1:1 Randomisierung, offene Phase 2 Studie	Erwachsene Patienten mit gesichertem vorwiegend klarzelligem RCC, das während oder nach einer vorhergehenden, gegen den VEGF gerichteten Behandlung fortgeschritten ist	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=171) Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg (N=172)	1. <u>Prärandomisierungsphase</u> (bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum): bis zu 28 Tage 2. <u>Randomisierungsphase</u> (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Behandlungsphase: bis zur Krankheitsprogression + bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis zur Tumor- Beurteilung Nachbeobachtungsphase im Anschluss an die Behandlungsphase, solange der Patient lebt, bis er seine Einwilligung zurückzieht oder bis zum Studienende	82 Zentren weltweit Asien/Pazifik (Australien, Korea, Taiwan), Osteuropa (Tschechische Republik, Polen, Rumänien, Russland), Westeuropa (Finnland, Griechenland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Großbritannien), und Nordamerika (Kanada, United States). <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 17.08.2017 bis 14.02.2020	<u>Primäre Endpunkte:</u> ORR zu Woche 24 Intolerable TEAE Grad 2 oder TEAE ≥ Grad 3 innerhalb der ersten 24 Wochen nach Randomisierung <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS / PFS2 ORR zu Behandlungsende Verträglichkeit OS Gesundheitsbezogene Lebensqualität
a: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts in der Randomisierungsphase waren, wurden in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase weiterbehandelt oder nach Therapiebeendigung alle 12 Wochen bzgl. ihres Langzeitüberlebens bis zum Tod weiterbeobachtet. ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PFS2: PFS nach der nächsten Therapielinie; RCC: Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); TEAE: Während Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)						

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A	Arm B	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
218	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg und zwei 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette), Einnahme einmal täglich, oral	Lenvatinib 14 mg (eine 10 mg und eine 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette), Einnahme einmal täglich, oral	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung Lenvatinib 14 mg in Arm B als Startdosis im ersten Behandlungszyklus (28 Tage); bei guter Verträglichkeit (keine intolerablen TEAE Grad 2 oder TEAE $\geq$ Grad 3) Erhöhung auf 18 mg zum zweiten Behandlungszyklus
Die Patienten nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein. TEAE: Während Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)			

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 218 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg (N=172)	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=171)	Gesamt (N=343)
Alter (Jahre)			
n	172	171	343
Mittelwert (SD)	60,5 (9,59)	61,5 (9,90)	61,0 (9,74)
Median (Min; Max)	61,0 (28; 82)	62,0 (35; 87)	62,0 (28; 87)
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
≤ 65	114 (66,3)	101 (59,1)	215 (62,7)
> 65	58 (33,7)	70 (40,9)	128 (37,3)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	133 (77,3)	129 (75,4)	262 (76,4)
Weiblich	39 (22,7)	42 (24,6)	81 (23,6)
Ethnische Gruppe, n (%)			
Weiß	137 (79,7)	140 (81,9)	277 (80,8)
Asiatisch	33 (19,2)	27 (15,8)	60 (17,5)
Andere	2 (1,2)	3 (1,8)	5 (1,5)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)

Charakteristika	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg (N=172)	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=171)	Gesamt (N=343)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (2,3)	8 (4,7)	12 (3,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	168 (97,7)	163 (95,3)	331 (96,5)
Körpergewicht (kg)			
n	172	169	341
Mittelwert (SD)	78,6 (15,42)	79,5 (18,83)	79,0 (17,18)
Median (Min; Max)	76,8 (50; 130)	76,0 (42; 159)	76,4 (42; 159)
Körpergröße (cm)			
n	170	167	337
Mittelwert (SD)	170,9 (8,53)	171,1 (8,98)	171,0 (8,74)
Median (Min; Max)	171,0 (148; 194)	171,0 (149; 195)	171,0 (148; 195)
BMI (kg/m²)			
n	170	167	337
Mittelwert (SD)	26,91 (4,810)	27,07 (5,319)	26,99 (5,061)
Median (Min; Max)	26,44 (17,3; 42,1)	26,13 (17,7; 50,1)	26,36 (17,3; 50,1)
Geografische Region, n (%)			
Asien/Pazifik	41 (23,8)	31 (18,1)	72 (21,0)
Osteuropa	64 (37,2)	49 (28,7)	113 (32,9)
Westeuropa	52 (30,2)	69 (40,4)	121 (35,3)
Nordamerika	15 (8,7)	22 (12,9)	37 (10,8)
KPS-Score zu Baseline, n (%)			
100	55 (32,0)	57 (33,3)	112 (32,7)
90	73 (42,4)	67 (39,2)	140 (40,8)
80	36 (20,9)	37 (21,6)	73 (21,3)
70	8 (4,7)	7 (4,1)	15 (4,4)
Nicht berichtet	0 (0,0)	3 (1,8)	3 (0,9)
NYHA-Klassifikation zu Baseline, n (%)			
I	24 (14,0)	15 (8,8)	39 (11,4)
II	5 (2,9)	0 (0,0)	5 (1,5)
Nicht zutreffend	143 (83,1)	154 (90,1)	297 (86,6)
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,6)

Charakteristika	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg (N=172)	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=171)	Gesamt (N=343)
MSKCC-Risikoscore n (%)^a			
Günstig	49 (28,5)	50 (29,2)	99 (28,9)
Intermediär	93 (54,1)	90 (52,6)	183 (53,4)
Ungünstig	30 (17,4)	31 (18,1)	61 (17,8)
Vorangegangene Behandlung mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren, n (%)^a			
Ja	49 (28,5)	41 (24,0)	90 (26,2)
Nein	123 (71,5)	130 (76,0)	253 (73,8)
Hypertonie zu Studienbeginn, n (%)^b			
Ja	118 (68,6)	123 (71,9)	241 (70,3)
Nein	54 (31,4)	48 (28,1)	102 (29,7)
a: Daten aus dem CRF entnommen b: Hypertoniestatus zu Studienbeginn bestimmt auf Basis von Anamnese, antihypertensiver Therapie oder Vitalparametern zu Baseline BMI: Body Mass Index; CRF: Dokumentationsbogen (case report form); KPS: Karnofsky-Index (Karnofsky performance status); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung (standard deviation) Eisai Inc. 2020c			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie 218 wird supportiv zur Studie 205 dargestellt. Sie wird nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie 218 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene (zunächst doppelblinde) Phase 2 Studie von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Die Studie untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine mit 14 mg niedrigere Startdosis gegenüber einer Startdosis von 18 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt.

Es waren 82 Studienzentren weltweit beteiligt, darunter in Australien, Korea, Taiwan, Tschechische Republik, Polen, Rumänien, Russland, Finnland, Griechenland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Großbritannien, Kanada und in den Vereinigten Staaten.

Die Studie setzte sich aus zwei Phasen zusammen: einer Prärandomisierungsphase und einer Randomisierungsphase. Die Prärandomisierungsphase dauerte bis zu 28 Tage und unterteilte sich in eine Screening-Periode und eine Baseline-Periode zur Feststellung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme und zur Erhebung der Krankheitscharakteristika vor der Randomisierung. Die Randomisierungsphase bestand aus einer Behandlungsperiode und einer Nachbeobachtungsperiode. Die Behandlungsperiode begann an Tag 1 nach der Randomisierung und endete mit einer Visite vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Unmittelbar an diese Visite schloss sich die Nachbeobachtungsperiode an, in der die Patienten alle 12 Wochen (± 1 Woche) hinsichtlich ihres Überlebens und des PFS nach der zweiten Therapielinie (PFS2) weiter beobachtet wurden, solange sie lebten, bis sie ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen oder bis zum Studienende (Eisai Inc. 2020e).

Die Studiendurchführung erfolgte im ersten Jahr doppelblind. Die Patienten wurden über ein IxRS einem der beiden Studienarme zugeteilt. Aufgrund eines Programmierfehlers des IxRS erhielten 32 Patienten mindestens zwei falsche Lenvatinib-Dosierungen. Nach Aufdeckung dieses nicht behebbaren Programmierfehlers wurde die Studie entblindet und als offene Studie fortgeführt (Eisai Inc. 2019b).

Randomisierung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer der beiden Therapiearme zugeteilt, stratifiziert nach „MSKCC-Risikoscore“ (drei Ausprägungen: günstig, intermediär und ungünstig) und „Vorthherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren“ (zwei Ausprägungen: ja und nein), und erhielten insgesamt bis zu sechs Behandlungszyklen von jeweils vier Wochen Dauer. Die Patienten im Kombinationsarm mit Lenvatinib-Startdosis von 14 mg nahmen im ersten Zyklus täglich eine 10 mg- und eine 4 mg-Kapsel Lenvatinib und eine 5 mg-Tablette Everolimus ein. Bei ausreichender Verträglichkeit (keine intolerablen TEAE Grad 2 sowie keine TEAE $\geq$ Grad 3) wurde die Lenvatinib-Dosis zum zweiten Zyklus auf 18 mg pro Tag erhöht. Die Patienten erhielten dann, ebenso wie die Patienten im Kombinationsarm mit einer Lenvatinib-Startdosis von 18 mg, täglich eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln Lenvatinib und eine 5 mg-Tablette Everolimus (Eisai Inc. 2020e).

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie 218 war die ORR nach 24 Wochen. Als sekundäre Endpunkte wurden PFS, ORR zum Behandlungsende, OS, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- FSKI-DRS
- EORTC QLQ-C30 - Symptomatik

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktion / globaler Gesundheitsstatus
- EQ-5D-3L

Verträglichkeit

- UE gesamt
- SUE
- Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- CSE (Gesamtrate)
- CSE (schwerwiegende)
- CSE (schwere, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)

Die Operationalisierungen der Endpunkte OS, PFS und der Endpunkte zu Verträglichkeit erfolgten in Abschnitt 4.2.5.2. Es folgen die Operationalisierung der patientenbasierten Fragebögen FSKI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L.

FSKI-DRS

Die Morbidität wurde in Studie 218 unter anderem anhand des patientenbasierten Fragebogens FSKI-DRS erhoben. Dieser validierte Fragebogen beinhaltet neun Fragen zu spezifischen Symptomen bei fortgeschrittenem Nierenkrebs wie Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie.

Der Patient bewertet jede Frage mit Hilfe einer fünfstufigen Likertskala von 0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich bis 4=sehr. Beim FSKI-DRS Total Score bilden niedrige

Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Der Gesamtpunktwert liegt zwischen 0 (höchste Symptombelastung) und 36 (niedrigste Symptombelastung). Eine Veränderung um 3 Punkte (4 Punkte für die Sensitivitätsanalyse) im Vergleich zu Baseline wurde als MID festgelegt (Cella 2007).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (Eisai Inc. 2020d).

EORTC QLQ-C30

Morbidität

In Studie 218 wurde die Morbidität unter anderem anhand des patientenbasierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dieser validierte Fragebogen beinhaltet 13 Fragen zur Morbidität, gemessen über die Symptomskalen Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18), Schmerz (Fragen 9, 19), Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) und über die Einzelfragen zu Atemnot (Frage 8), Insomnie (Frage 11), Appetitverlust (Frage 13), Obstipation (Frage 16), Diarrhoe (Frage 17) und Finanzielle Probleme (Frage 28).

Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig bis 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als MID festgelegt (Osoba 1998).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (Eisai Inc. 2020d).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Studie 218 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter anderem anhand des patientenbasierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dieser validierte Fragebogen beinhaltet 15 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über die Funktionsskalen Physische Funktion (Fragen 1 – 5), Rollenfunktion (Fragen 6, 7), Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24), Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) und Soziale Funktion (Fragen 26, 27). Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zum globalen Gesundheitsstatus.

Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität auf einer Skala von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Eine

Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als MID festgelegt (Osoba 1998).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (Eisai Inc. 2020d).

EQ-5D-3L

In Studie 218 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter anderem anhand des patientenbasierten Fragebogens EQ-5D-3L erhoben. Der validierte EQ-5D-3L wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt. Er beinhaltet die fünf Dimensionen (jeweils ein Item) Beweglichkeit / Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit. Für jede Dimension lautet die mögliche Antwort „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Aus den Antworten lassen sich 243 unterschiedliche Gesundheitszustände erfassen.

Über die VAS des EQ-5D ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechter Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 7 Punkte (10 Punkte für die Sensitivitätsanalyse) wurde als MID festgelegt (Pickard 2007).

Zusätzlich beurteilt der Patient seinen aktuellen Gesundheitsstatus mit Hilfe des Utility Index des EQ-5D über eine Maßzahl bis 1 (bestmöglich). Ein negativer Wert ist möglich. Eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des Gesundheitsstatus. Als MID wurde eine Veränderung gegenüber Baseline um 0,08 Punkte festgelegt (Pickard 2007).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (Eisai Inc. 2020d).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den Endpunkt **OS** werden die Ergebnisse für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg rein deskriptiv dargestellt. Sie werden nicht unmittelbar zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Inzidenzraten sowie die mediane Überlebenszeit. Der Median für das OS und das dazugehörige 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet. Die Analysen des Endpunkts OS erfolgten auf Basis der Daten der ITT-Population. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt (Eisai Inc. 2020c).

Für den Endpunkt **PFS** werden die Ergebnisse für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg rein deskriptiv dargestellt. Sie

werden nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Inzidenzraten sowie das mediane PFS. Der Median für das PFS und das dazugehörige 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet. Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten der ITT-Population. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt (Eisai Inc. 2020c).

Zur Konsistenzprüfung des Endpunkts PFS werden ergänzend die Ergebnisse des Endpunkts **ORR** dargestellt.

Für die patientenbezogenen Fragebögen **FKSI-DRS**, **EORTC QLQ-C30** und **EQ-5D-3L** werden die Ergebnisse für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg rein deskriptiv dargestellt. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Veränderung zur Baseline sowie die mediane Zeit bis zur ersten und definitiven Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung der Veränderung zur Baseline mittels LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktions-term, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. Bezüglich des MSKCC-Risikoscores wurden einige Patienten fälschlicherweise als „intermediär“ klassifiziert und nicht als „günstig“, daher wurden die Gruppen mit den MSKCC-Risikoscores „intermediär“ und „günstig“ gepoolt. Die mediane Zeit bis zur ersten/definitiven Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Bei der ersten Verschlechterung handelt es sich um die früheste Verschlechterung um eine a priori festgelegten MID während der Behandlungsperiode. Bei der definitiven Verschlechterung handelt es sich um die früheste Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die MID hinaus. Patienten ohne Verschlechterung im Behandlungsverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung des FKSI-DRS vorlag. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die Daten zum FKSI-DRS vorlagen. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt (Eisai Inc. 2020d).

Für die **Verträglichkeitsendpunkte** werden die Ergebnisse für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg rein deskriptiv dargestellt. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 22.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03. Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten des SAS durchgeführt (Eisai Inc. 2019b).

Patientencharakteristika

Der Studienarm Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg der Studie 218 war vergleichbar mit dem Studienarm Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg der Studie 205 bezüglich der demografischen Parameter. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie 218 betrug 61,5 Jahre und 61,7 Jahre in der Studie 205. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte in der Studie 218 75,4 % und in der Studie 205 68,6 % aller Patienten aus. 81,9 % der Patienten in Studie 218 bzw. 98 % der Patienten in der Studie 205 zählten zur ethnischen Gruppe der „Weißen“ bzw. Kaukasier. Auch die Verteilung der Patienten in Bezug auf den MSKCC-Risikoscore war in beiden Studien weitestgehend vergleichbar. Weitere Charakteristika konnten aufgrund der fehlenden Erhebung nicht verglichen werden (siehe Tabelle 4-17 und Tabelle 4-118).

Zusammenfassend können die Unterschiede zwischen der Studie 218 und der Studie 205 als gering eingestuft werden. Die Studie 218 eignet sich somit für die Stützung der Ergebnisse der Studie 205.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 218 sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 80,8 % der ethnischen Gruppe der „Weißen“ an. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2017) und der europäischen (Albiges 2019; EAU 2020; Escudier 2019) bzw. der internationalen Leitlinien wider (NCCN 2020).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-119: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	ORR PFS FKSI-DRS EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	EORTC QLQ-30 (Funktion / globaler Gesundheitsstatus) EQ-5D-3L	UE gesamt SUE Schwere UE ^a Abbruch aufgrund von UE CSE ^b
218	ja	ja	ja	ja

a: Definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

b: Dargestellt als Gesamtrate, schwere, schwerwiegende CSE und CSE entsprechend CTCAE-Grad 1 – 5

CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); EORTC QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-3L: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; ORR: Objektive Ansprechrage (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.2.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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 4-121: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
218	OS wurde gemessen als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Bei fehlender Bestätigung des Todes wurden die Patienten entweder zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten, oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Inzidenzraten sowie die mediane Überlebenszeit. Der Median für das OS und das dazugehörige 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet. Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten der ITT-Population. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt.
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival)	

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

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

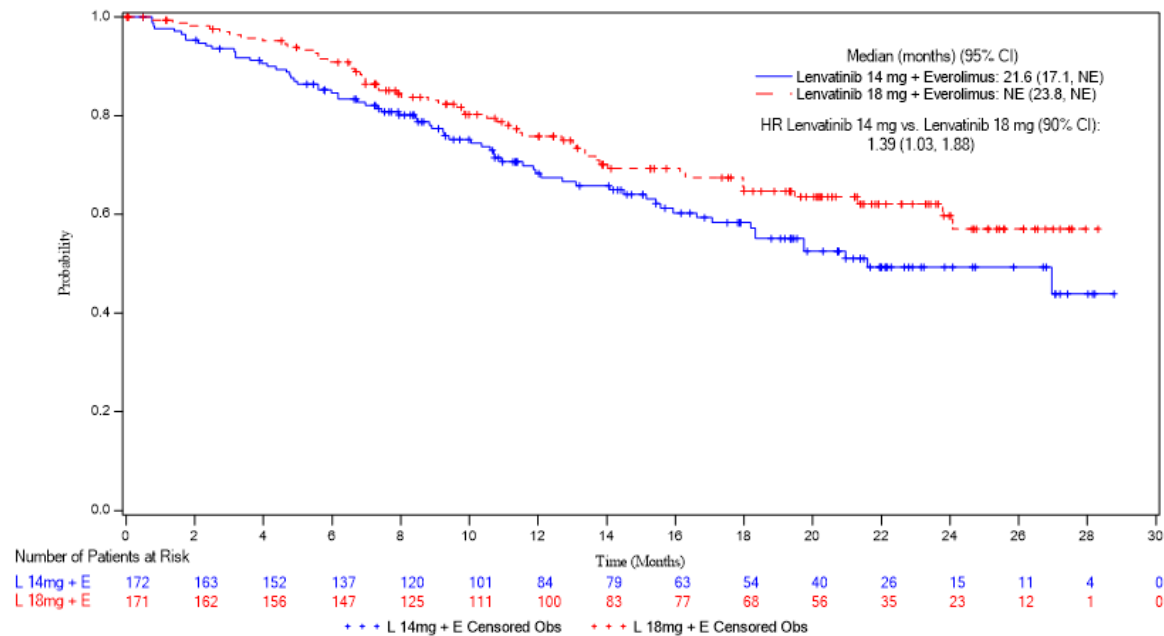


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable);

OS: Gesamtüberleben (overall survival)

Quelle: Eisai Inc. 2020c

In der nachfolgenden Tabelle 4-123 sind die Ergebnisse der zugehörigen Analysen dargestellt.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a
OS	68/172 (39,5)	21,6 [17,1; NE]	54/171 (31,6)	NE [23,8; NE]

a: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet.
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben (overall survival)
 Eisai Inc. 2020c

Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 21,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit für die Kombination Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg wurde bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Allerdings betrug die untere Grenze des 95 %-KI 23,8 Monate (Tabelle 4-123). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 25,5 Monaten (Tabelle 4-22).

Die Ergebnisse für den Endpunkt OS aus Studie 218 stützen somit die Ergebnisse aus Studie 205 hinsichtlich der Kombinationstherapie Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg.

4.3.2.3.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-124: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
218	PFS wurde definiert als Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Datum des Todes, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Tumorprogression wurde sowohl mittels IIR als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v.1.1 bewertet. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Inzidenzraten sowie das mediane PFS. Der Median für das PFS und das dazugehörige 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet. Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten der ITT-Population. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt.
IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

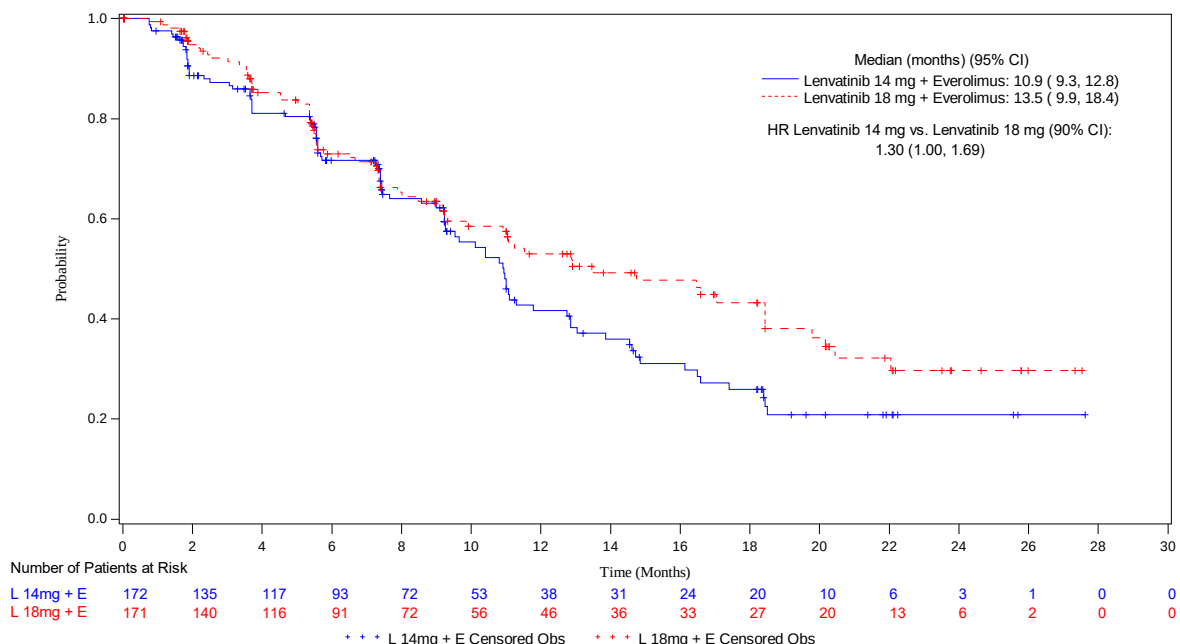


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IIR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

Quelle: Eisai Inc. 2020c

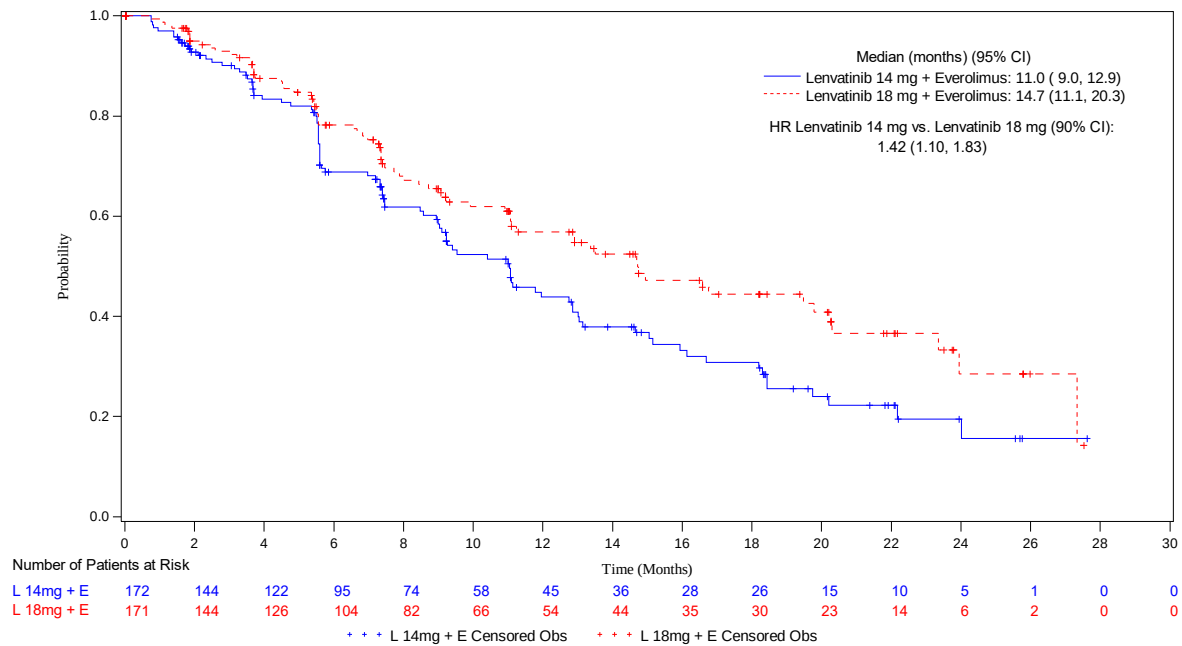


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

Quelle: Eisai Inc. 2020c

In der nachfolgenden Tabelle 4-126 sind die Ergebnisse der zugehörigen Analysen dargestellt.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a
PFS (IIR)	89/172 (51,7)	10,9 [9,3; 12,8]	73/171 (42,7)	13,5 [9,9; 18,4]
PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	96/172 (55,8)	11,0 [9,0; 12,9]	74/171 (43,3)	14,7 [11,1; 20,3]

a: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode und der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode berechnet.

IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall;
 N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable);
 PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

Eisai Inc. 2020c

Das mediane PFS gemessen auf Basis der IIR betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 10,9 Monate und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg 13,5 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205. Hier lag das mediane PFS bei 12,8 Monaten. Auf Basis der Tumorbewertung durch den Prüfarzt lag das mediane PFS für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg bei 11,0 und für Lenvatinib 18 mg bei 14,7 Monaten. Auch hier lassen sich die Ergebnisse mit denen aus Studie 205 vergleichen. Das mediane PFS lag hier bei 14,6 Monaten (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26, Tabelle 4-126).

Die Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus Studie 218 stützen somit die Ergebnisse aus Studie 205 hinsichtlich der Kombinationstherapie Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg.

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse wurden für Studie 205 ergänzend die Ergebnisse der ORR dargestellt. Die ORR Ergebnisse aus Studie 218 werden zur Stützung der ORR Ergebnisse aus Studie 205 und somit zur Überprüfung der Robustheit der PFS Ergebnisse aus Studie 205 dargestellt.

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einem BOR in Form eines CR oder eines PR. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde, analog zu PFS, unter Verwendung radiologischer Bildgebungsverfahren anhand der RECIST Kriterien v 1.1 durch eine IIR sowie durch den Prüfarzt bestätigt. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR nach 24 Wochen (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a
ORR (IIR)	67/172 (39,0) [31,7; 46,2]	62/171 (36,3) [29,1; 43,5]
ORR (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	58/172 (33,7) [26,7; 40,8]	61/171 (35,7) [28,5; 42,9]
a: Das asymptotische 95 %-KI wurde auf Basis der Normalapproximation berechnet. IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrage (objective response rate) Eisai Inc. 2020c		

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR zum Behandlungsende (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a
ORR (IIR)	69/172 (40,1) [32,8; 47,4]	70/171 (40,9) [33,6; 48,3]
ORR (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	62/172 (36,0) [28,9; 43,2]	71/171 (41,5) [34,1; 48,9]
a: Das asymptotische 95 %-KI wurde auf Basis der Normalapproximation berechnet. IIR: Unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate) Eisai Inc. 2020c		

Die ORR zum Behandlungsende gemessen auf Basis der IIR betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 40,1 % und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg 40,9 %. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205. Hier lag die ORR zum Behandlungsende bei 35,3 %. Auf Basis der Tumorbewertung durch den Prüfarzt lag die ORR zum Behandlungsende für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg bei 36,0 % und für Lenvatinib 18 mg bei 41,5 %. Auch hier lassen sich die Ergebnisse mit denen aus Studie 205 vergleichen. Die ORR zum Behandlungsende lag hier bei 43,1 % (Tabelle 4-28, Tabelle 4-128).

Die Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR zum Behandlungsende (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus Studie 218 stützen somit die Ergebnisse aus Studie 205 hinsichtlich der Kombinationstherapie Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg.

4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) – 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 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
218	Der FKSI-DRS ist ein patientenbasierter Fragebogen, der als Bestandteil des FKSI-19 spezifische, mit Nierenkrebs assoziierte Symptome anhand von neun Items erfasst: • Energiemangel • Schmerzen • Gewichtsverlust • Knochenschmerzen • Fatigue • Kurzatmigkeit • Husten • Fieber • Hämaturie Der Patient bewertet jedes Item mit Hilfe einer fünfstufigen Likertskala von 0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich oder 4=sehr. Der Gesamtpunktwert liegt zwischen 0 (höchste Symptombelastung) und 36 (niedrigste Symptombelastung). Eine Veränderung um 3 Punkte (4 Punkte für die Sensitivitätsanalyse) im Vergleich zu Baseline wurde als MID festgelegt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren 28-tägigen Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Veränderung zur Baseline sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung der Veränderung zur Baseline mittels LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. Bezüglich des MSLCC-Risikoscores wurden einige Patienten fälschlicherweise als „intermediär“ klassifiziert und nicht als „günstig“, daher wurden die Gruppen mit den MSKCC-Risikoscores „intermediär“ und „günstig“ gepoolt. Eine positive Veränderung impliziert eine Verbesserung, eine negative Veränderung eine Verschlechterung der Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet und folgendermaßen abgebildet: • Erste Verschlechterung: früheste Verschlechterung um 3 Punkte während der Behandlungsperiode • Definitive Verschlechterung: früheste Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die 3 Punkte (4 Punkte für die Sensitivitätsanalyse) hinaus Patienten ohne Verschlechterung im Behandlungsverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung des FKSI-DRS vorlag. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die Daten zum FKSI-DRS vorlagen.
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1	

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

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-131 sind die Rücklaufquoten des FKSI-DRS dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des FKSI-DRS berechnet werden konnte.

Tabelle 4-131: Rücklaufquoten des FKSI-DRS aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

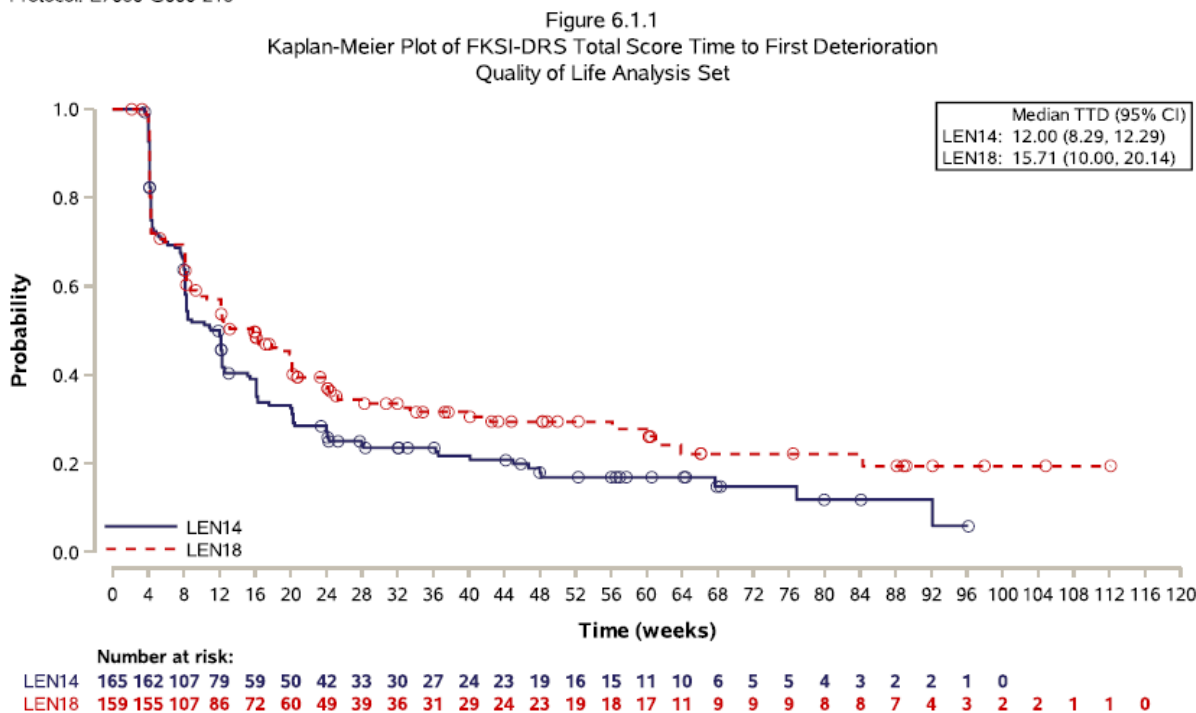
Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	169 (98,3)	166 (96,5)	162 (94,7)	159 (93,0)
Zyklus 2	159 (92,4)	158 (91,9)	158 (92,4)	155 (90,6)
Zyklus 3	149 (86,6)	145 (84,3)	146 (85,4)	144 (84,3)
Zyklus 4	135 (78,5)	134 (77,9)	142 (83,0)	139 (81,3)
Zyklus 5	128 (74,4)	127 (73,8)	132 (77,2)	130 (76,0)
Zyklus 6	122 (70,9)	120 (69,8)	125 (73,1)	124 (72,5)
Zyklus 7	107 (62,2)	105 (61,0)	108 (63,2)	106 (62,0)
Zyklus 8 bis 31 und OTV ^a				
a: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 8 bis 31 und OTV N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Visite vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (off-treatment visit) Eisai Inc. 2020d				

In der nachfolgenden Tabelle 4-132, Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134 sind die Ergebnisse des FKSI-DRS aus Studie 218 dargestellt.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline des FKSI-DRS Total Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=168	
	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]
FKSI-DRS Total Score	-1,88 (0,340)	[-2,55; -1,21]	-0,53 (0,346)	[-1,21; 0,15]
a: Die Berechnung des LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SE: Standardfehler (standard error) Eisai Inc. 2020d				

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
FKSI-DRS Total Score (MID 3 Punkte)	131/165 (79,4)	12,00 [8,29; 12,29]	108/159 (67,9)	15,71 [10,00; 20,14]
a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung um 3 Punkte während der Behandlungsperiode. b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2020d				

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

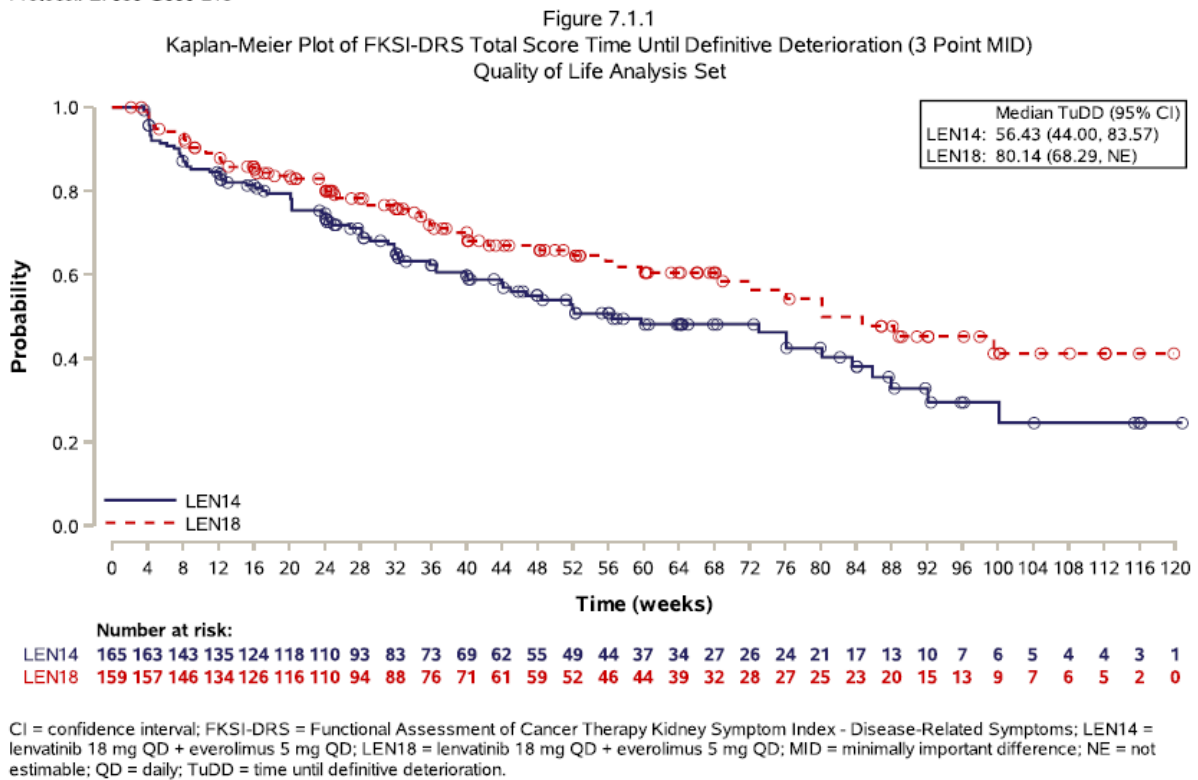
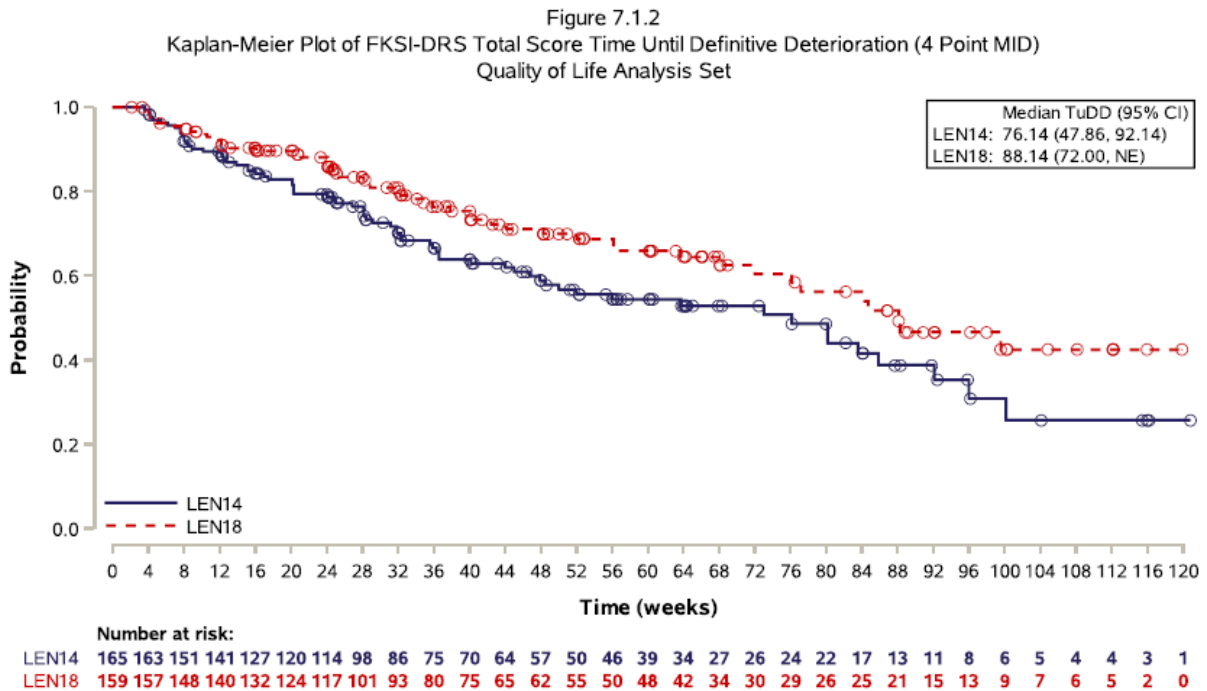


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; MID = minimally important difference; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 4 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des FKSI-DRS Total Score um 3 und 4 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
FKSI-DRS Total Score (MID 3 Punkte)	79/165 (47,9)	56,43 [44,00; 83,57]	57/159 (35,8)	80,14 [68,29; NE]
FKSI-DRS Total Score (MID 4 Punkte)	70/165 (42,4)	76,14 [47,86; 92,14]	51/159 (32,1)	88,14 [72,00; NE]

a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die MID hinaus.
b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms;
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable)
Eisai Inc. 2020d

Die Veränderung zu Baseline des FKSI-DRS Total Score betrug für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg -1,88 Punkte und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg -0,53 Punkte (Tabelle 4-132).

Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um 3 Punkte im Vergleich zu Baseline lag für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg bei 12,00 und für Lenvatinib 18 mg bei 15,71 Wochen (Tabelle 4-133).

Eine definitive Verschlechterung um 3 Punkte (4 Punkte) trat im Kombinationsarm 14 mg bei weniger als der Hälfte der Patienten auf und im Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg bei etwa einem Drittel der Patienten. Die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung um 3 Punkte (4 Punkte) im Vergleich zu Baseline betrug für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg 56,43 (76,14) und für Lenvatinib 18 mg 80,14 (88,14) Wochen (Tabelle 4-134).

4.3.2.3.4 Endpunkt Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – 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 4-135: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
218	Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheits-bezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst: Symptomskalen (7 Fragen) • Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) • Schmerz (Fragen 9, 19) • Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) • Atemnot (Frage 8) • Insomnie (Frage 11) • Appetitverlust (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als MID festgelegt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren 28-tägigen Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Veränderung zur Baseline sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung der Veränderung zur Baseline mittels LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. Bezüglich des MSKCC-Risikoscores wurden einige Patienten fälschlicherweise als „intermediär“ klassifiziert und nicht als „günstig“, daher wurden die Gruppen mit den MSKCC-Risikoscores „intermediär“ und „günstig“ gepoolt. Eine negative Veränderung impliziert eine Verbesserung, eine positive Veränderung eine Verschlechterung der Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet und folgendermaßen abgebildet: • Erste Verschlechterung: früheste Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsperiode • Definitive Verschlechterung: früheste Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die 10 Punkte hinaus Patienten ohne Verschlechterung im Behandlungsverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die Daten zum EORTC QLQ-C30 vorlagen.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1	

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

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-137 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-137: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	171 (99,4)	161 (93,6)	162 (94,7)	156 (91,2)
Zyklus 2	159 (92,4)	150 (87,2)	157 (91,8)	150 (87,8)
Zyklus 3	150 (87,2)	144 (83,7)	148 (86,5)	141 (82,5)

Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Zyklus 4	136 (79,1)	126 (73,3)	142 (83,0)	135 (78,9)
Zyklus 5	129 (75,0)	124 (72,1)	132 (77,2)	124 (72,5)
Zyklus 6	124 (72,1)	111 (64,5)	125 (73,1)	117 (68,4)
Zyklus 7	108 (62,8)	103 (59,9)	110 (64,3)	106 (62,0)
Zyklus 8 bis 31 und OTV ^a				
a: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 8 bis 31 und OTV N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Visite vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (off-treatment visit) Eisai Inc. 2020d				

In der nachfolgenden Tabelle 4-138, Tabelle 4-139 und Tabelle 4-140 sind die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus Studie 218 dargestellt.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=168	
	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]
Erschöpfung / Fatigue	9,40 (1,447)	[6,55; 12,24]	3,87 (1,482)	[0,95; 6,79]
Schmerz	7,39 (1,471)	[4,49; 10,28]	2,80 (1,506)	[-0,17; 5,77]
Übelkeit und Erbrechen	6,45 (1,083)	[4,32; 8,58]	3,20 (1,113)	[1,01; 5,39]
Atemnot	-0,70 (1,437)	[-3,53; 2,13]	-2,44 (1,465)	[-5,32; 0,45]
Insomnie	5,64 (1,662)	[2,36; 8,91]	1,20 (1,706)	[-2,16; 4,56]
Appetitverlust	15,33 (1,729)	[11,92; 18,73]	12,28 (1,780)	[8,78; 15,79]
Obstipation	-4,25 (1,072)	[-6,36; -2,14]	-3,85 (1,100)	[-6,02; -1,69]
Diarrhoe	20,36 (1,687)	[17,04; 23,68]	17,75 (1,735)	[14,33; 21,16]
Finanzielle Probleme	5,53 (1,737)	[2,11; 8,95]	-1,15 (1,769)	[-4,63; 2,33]
a: Die Berechnung des LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den				

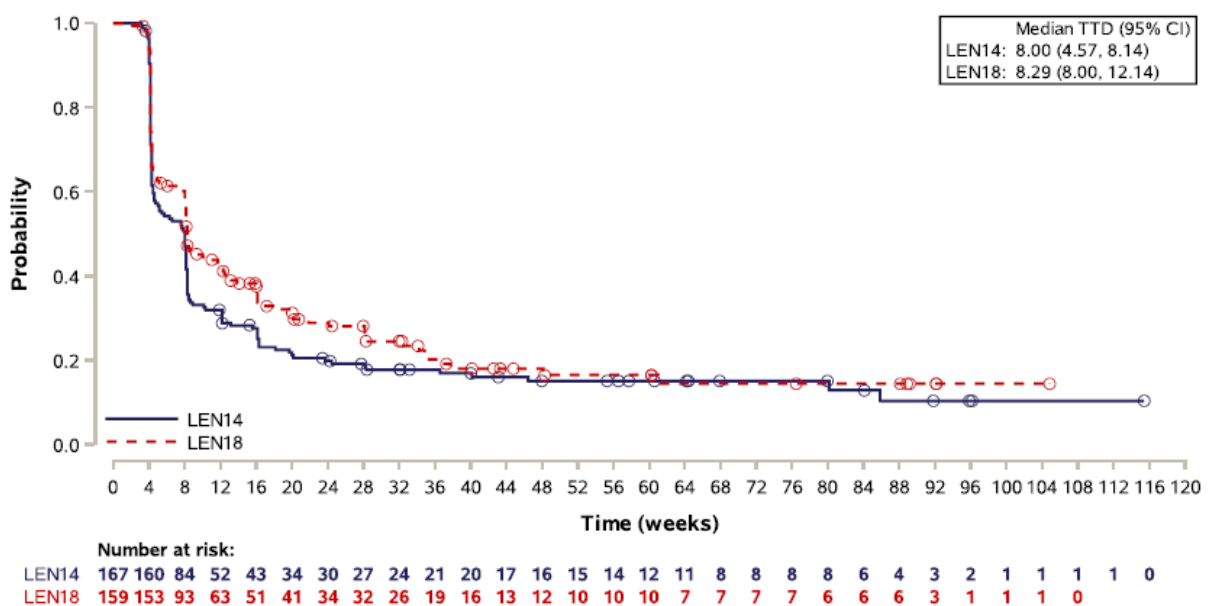
Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SE: Standardfehler (standard error)

Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 6.1.8
Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Fatigue Score Time to First Deterioration
Quality of Life Analysis Set

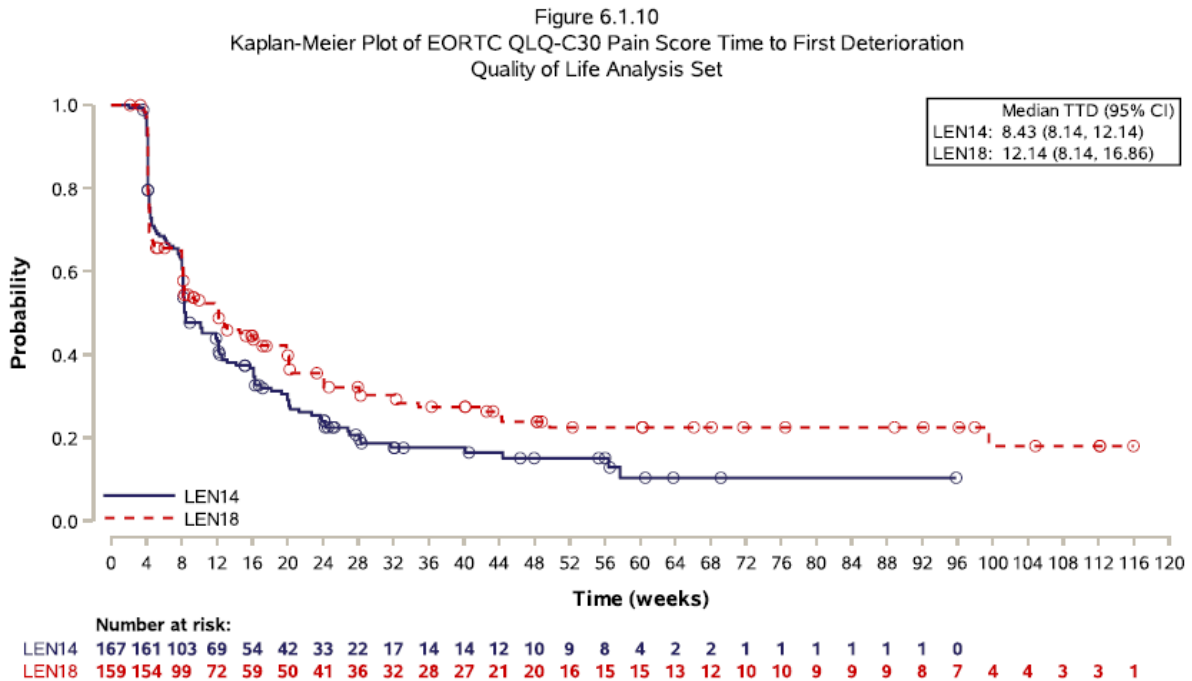


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

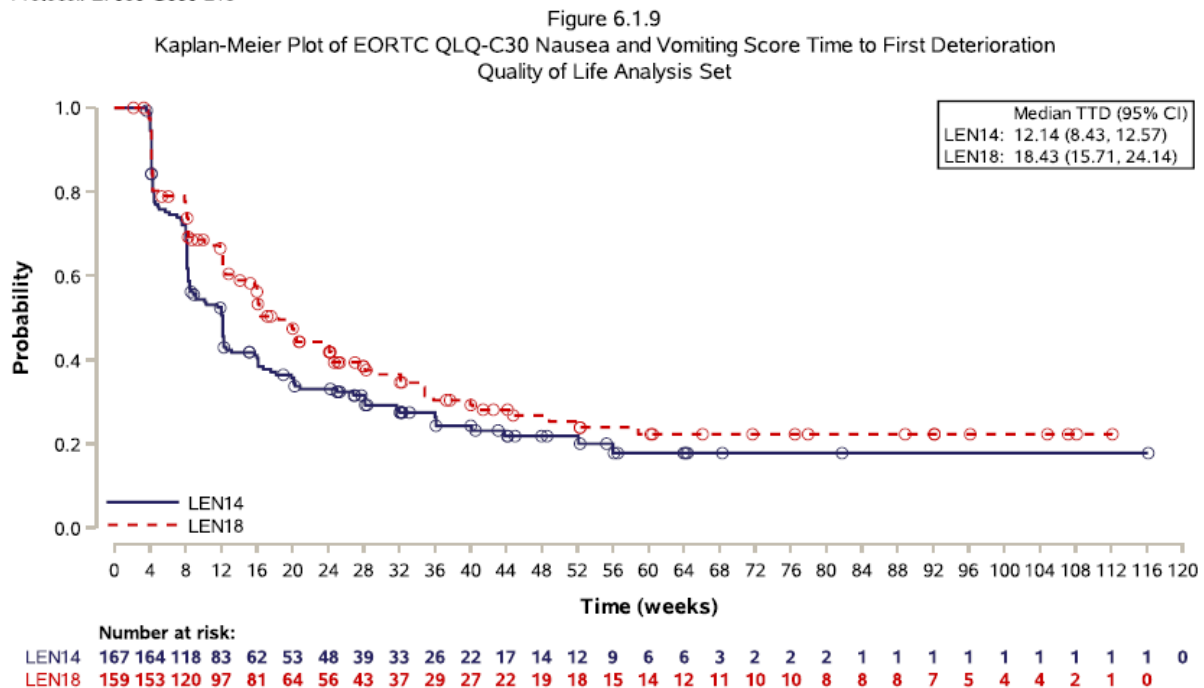
Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



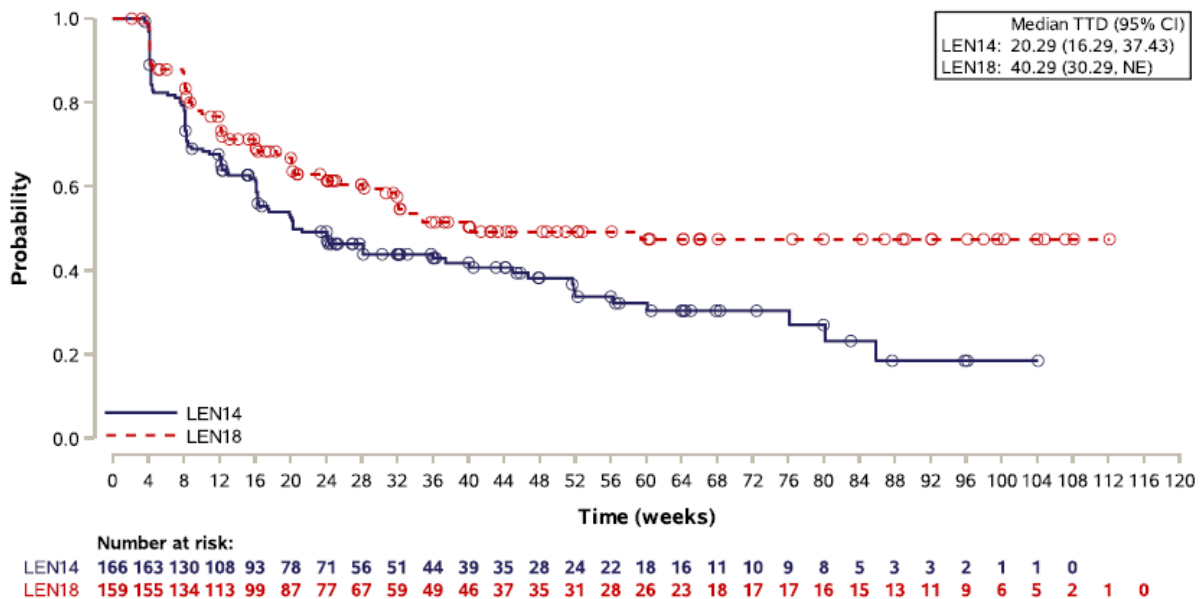
CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 6.1.11
Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Dyspnea Score Time to First Deterioration
Quality of Life Analysis Set

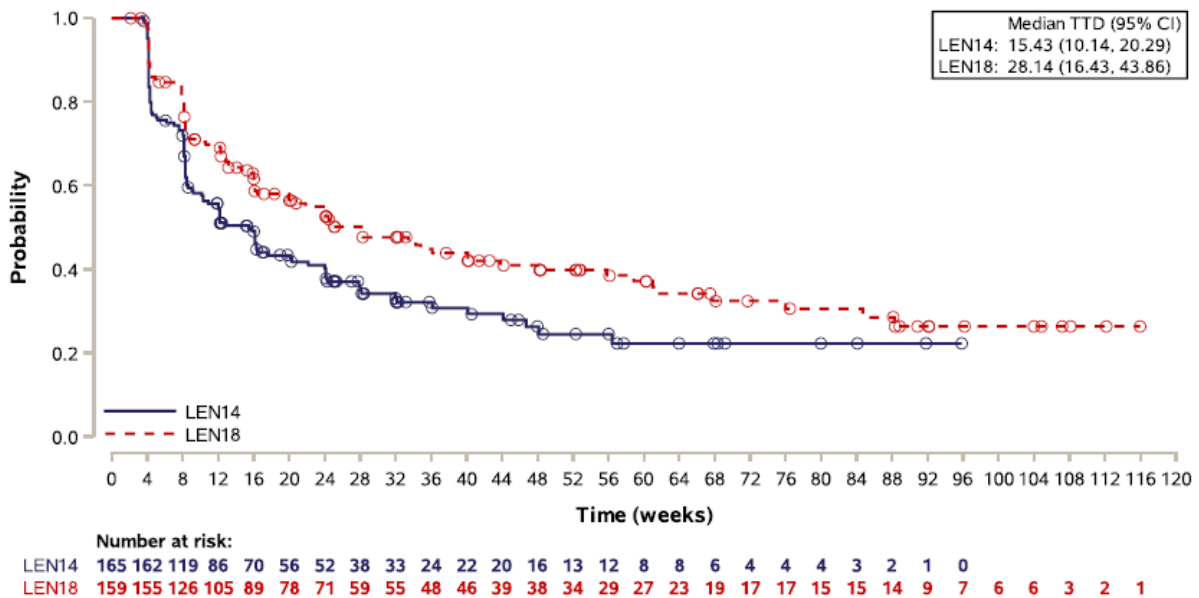


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

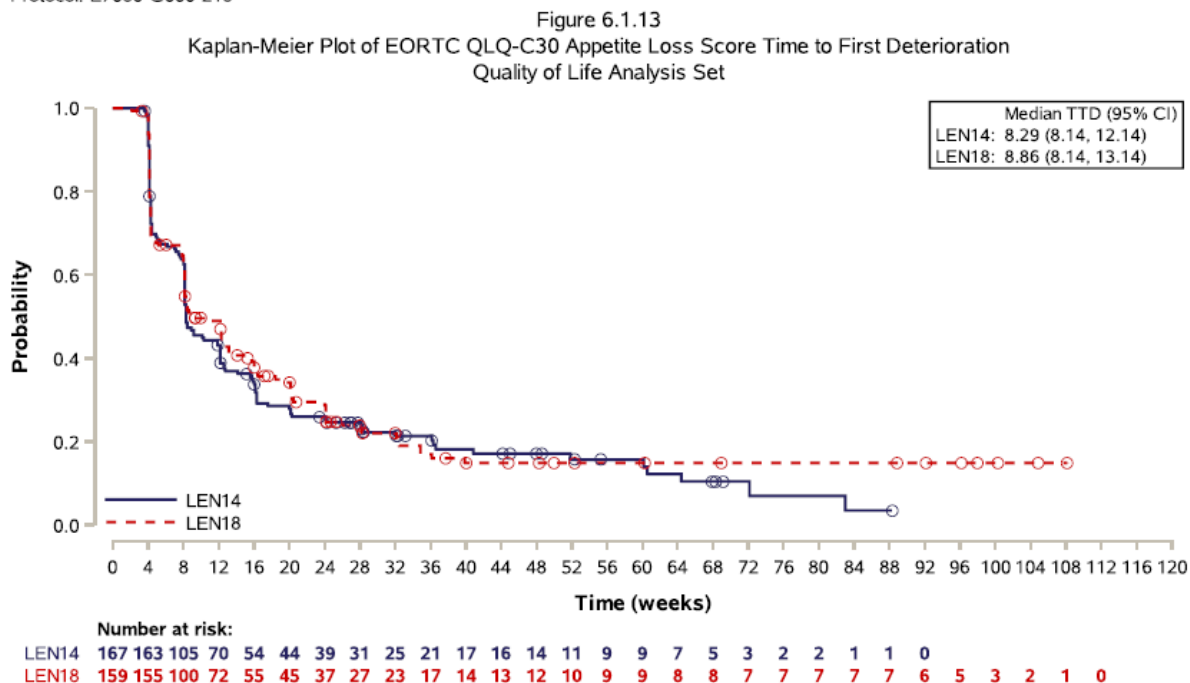
Figure 6.1.12
Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Insomnia Score Time to First Deterioration
Quality of Life Analysis Set



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

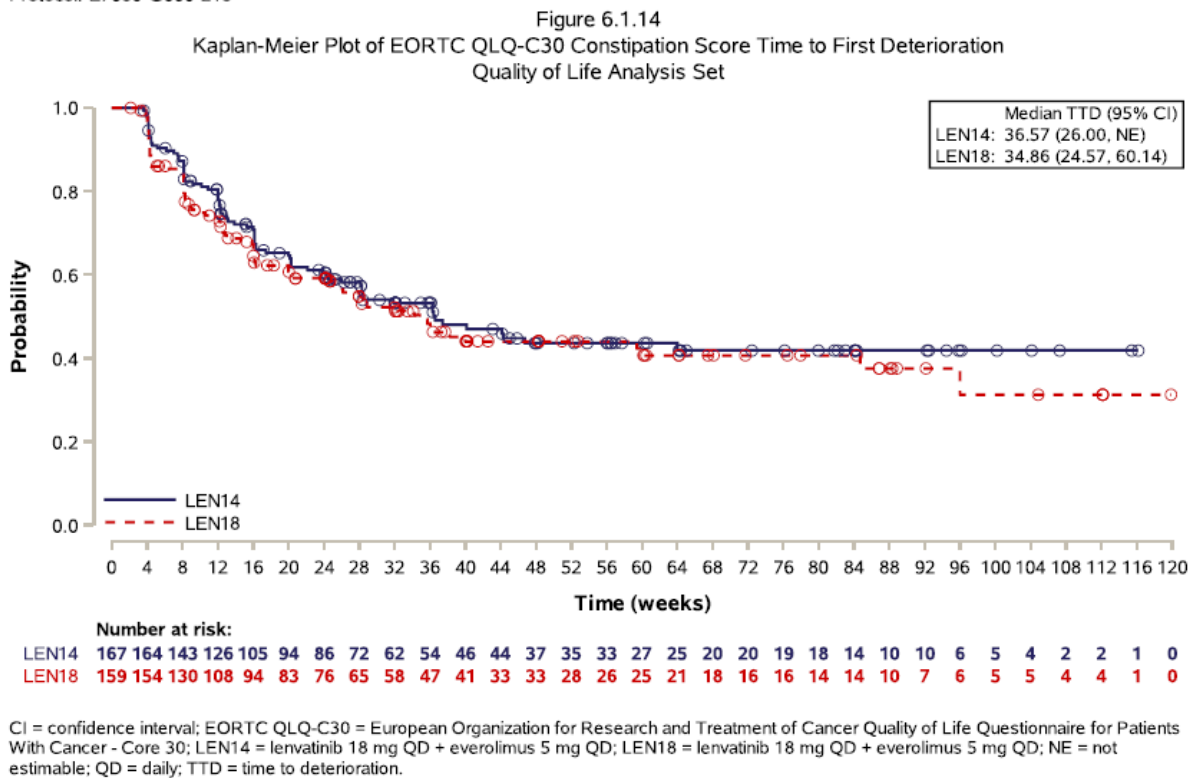
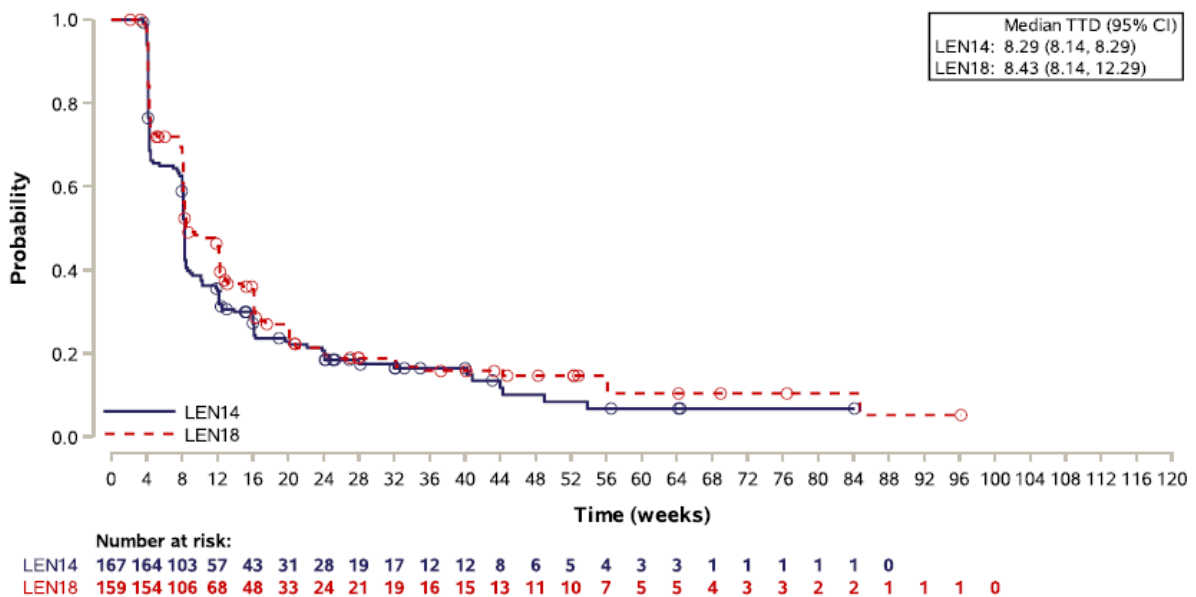


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

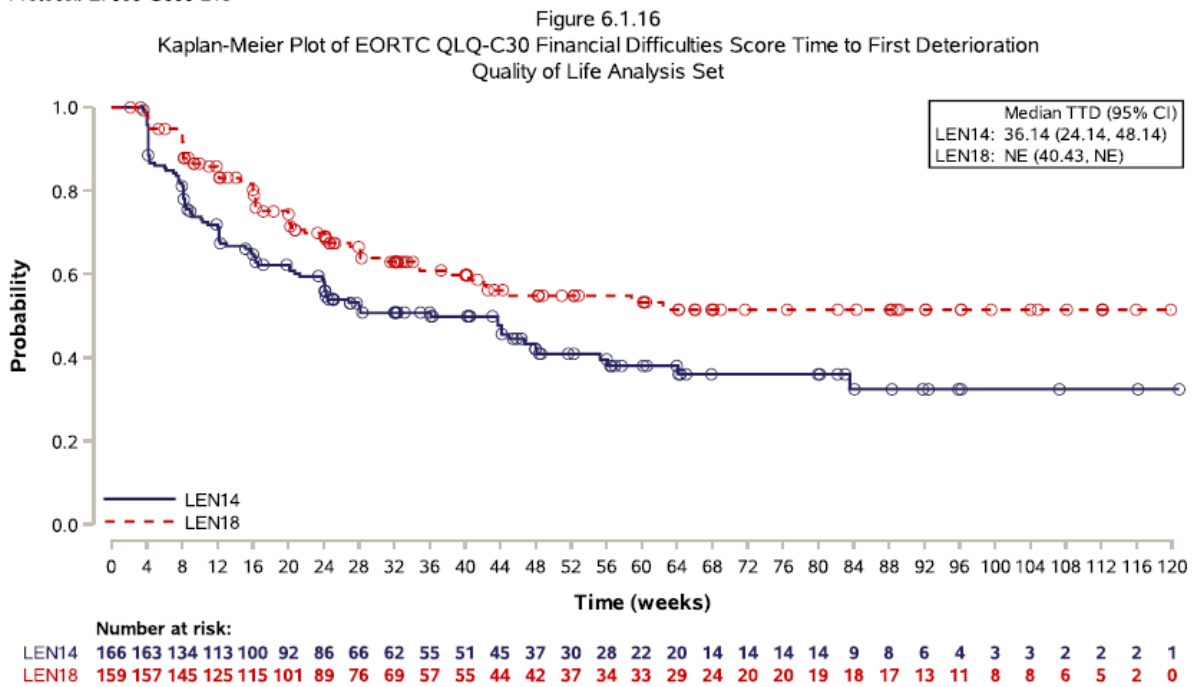
Figure 6.1.15
Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Diarrhea Score Time to First Deterioration
Quality of Life Analysis Set



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TTD = time to deterioration.

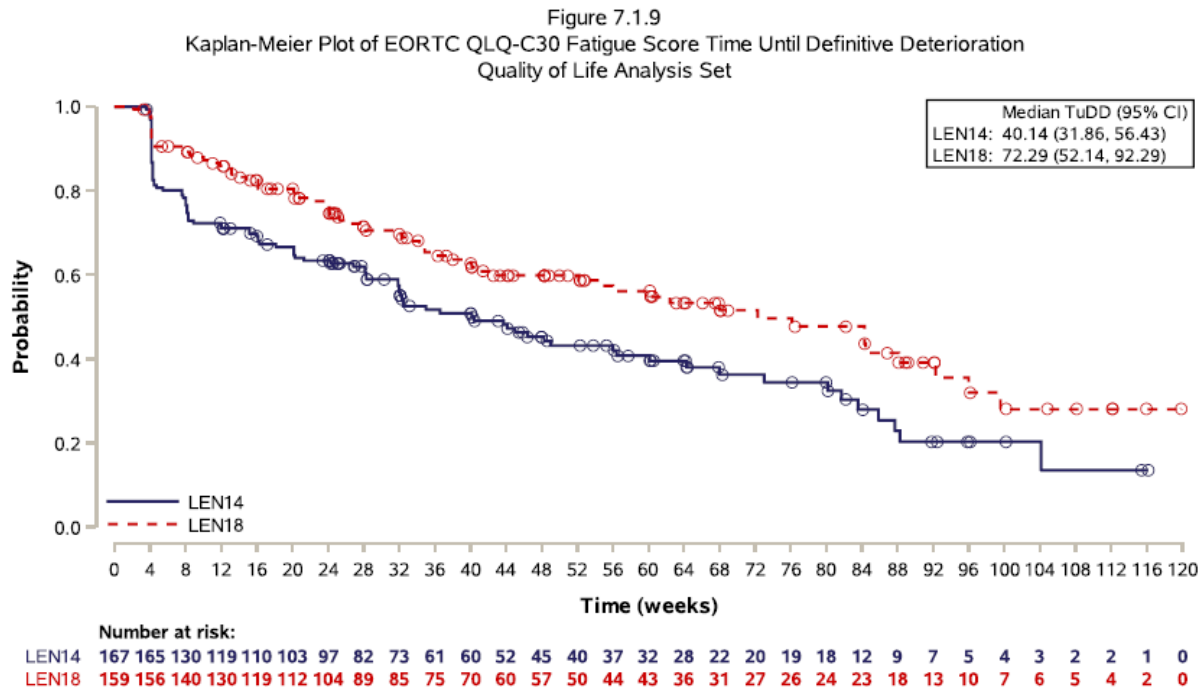
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Erschöpfung / Fatigue	140/167 (83,8)	8,00 [4,57; 8,14]	121/159 (76,1)	8,29 [8,00; 12,14]
Schmerz	132/167 (79,0)	8,43 [8,14; 12,14]	110/159 (69,2)	12,14 [8,14; 16,86]
Übelkeit und Erbrechen	122/167 (73,1)	12,14 [8,43; 12,57]	104/159 (65,4)	18,43 [15,71; 24,14]
Atemnot	101/166 (60,8)	20,29 [16,29; 37,43]	70/159 (44,0)	40,29 [30,29; NE]
Insomnie	109/165 (66,1)	15,43 [10,14; 20,29]	93/159 (58,5)	28,14 [16,43; 43,86]
Appetitverlust	137/167 (82,0)	8,29 [8,14; 12,14]	123/159 (77,4)	8,86 [8,14; 13,14]
Obstipation	81/167 (48,5)	36,57 [26,00; NE]	81/159 (50,9)	34,86 [24,57; 60,14]
Diarrhoe	139/167 (83,2)	8,29 [8,14; 8,29]	127/159 (79,9)	8,43 [8,14; 12,29]
Finanzielle Probleme	90/166 (54,2)	36,14 [24,14; 48,14]	61/159 (38,4)	NE [40,43; NE]
a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsperiode. b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2020d				

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



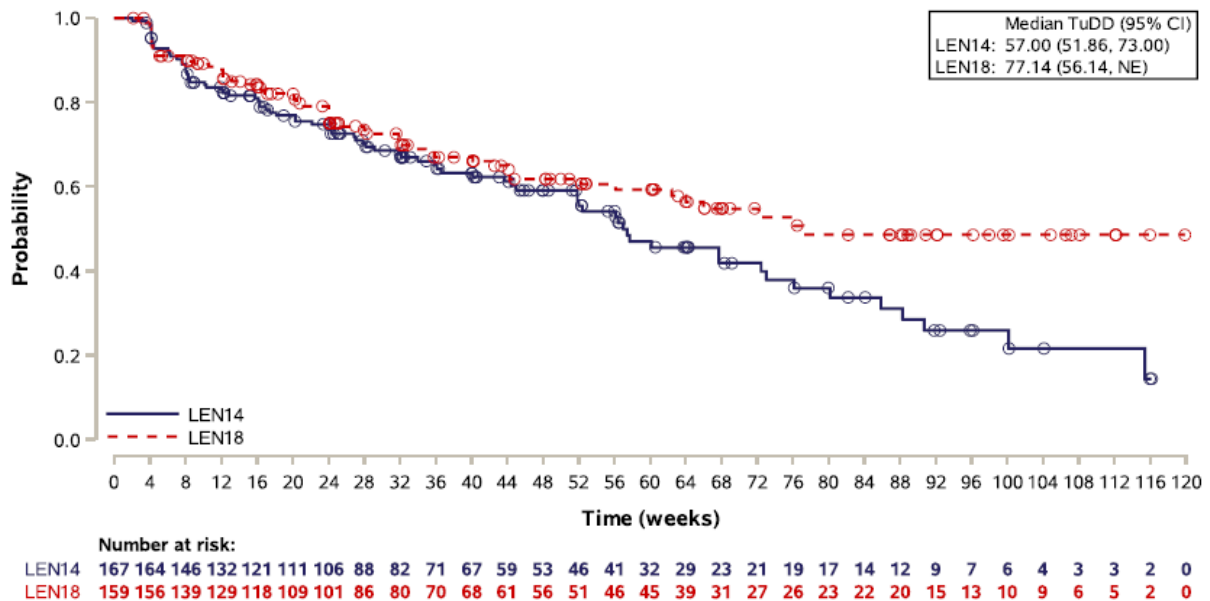
CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 7.1.11
Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Pain Score Time Until Definitive Deterioration
Quality of Life Analysis Set

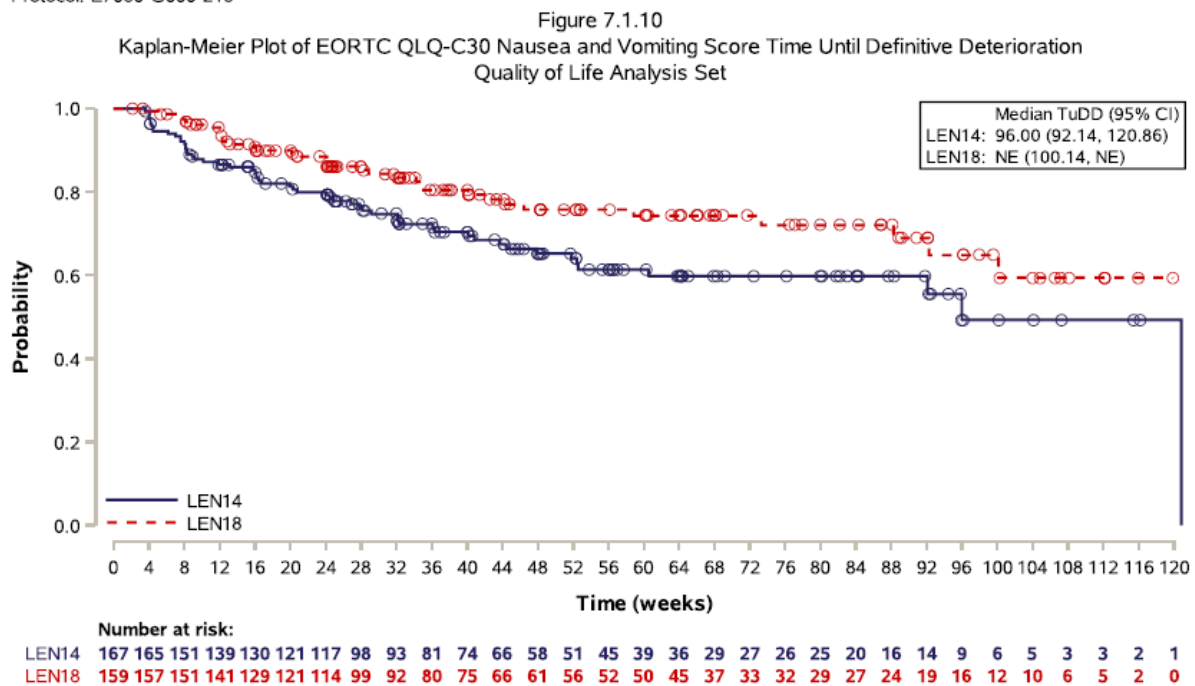


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

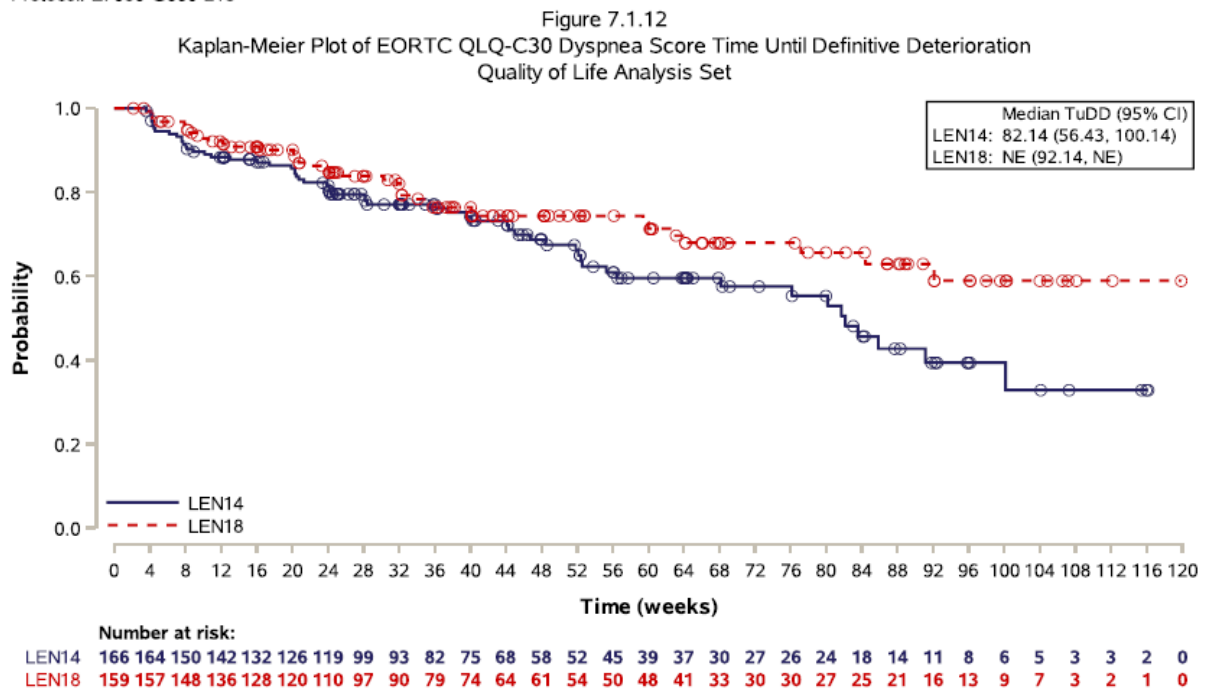


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

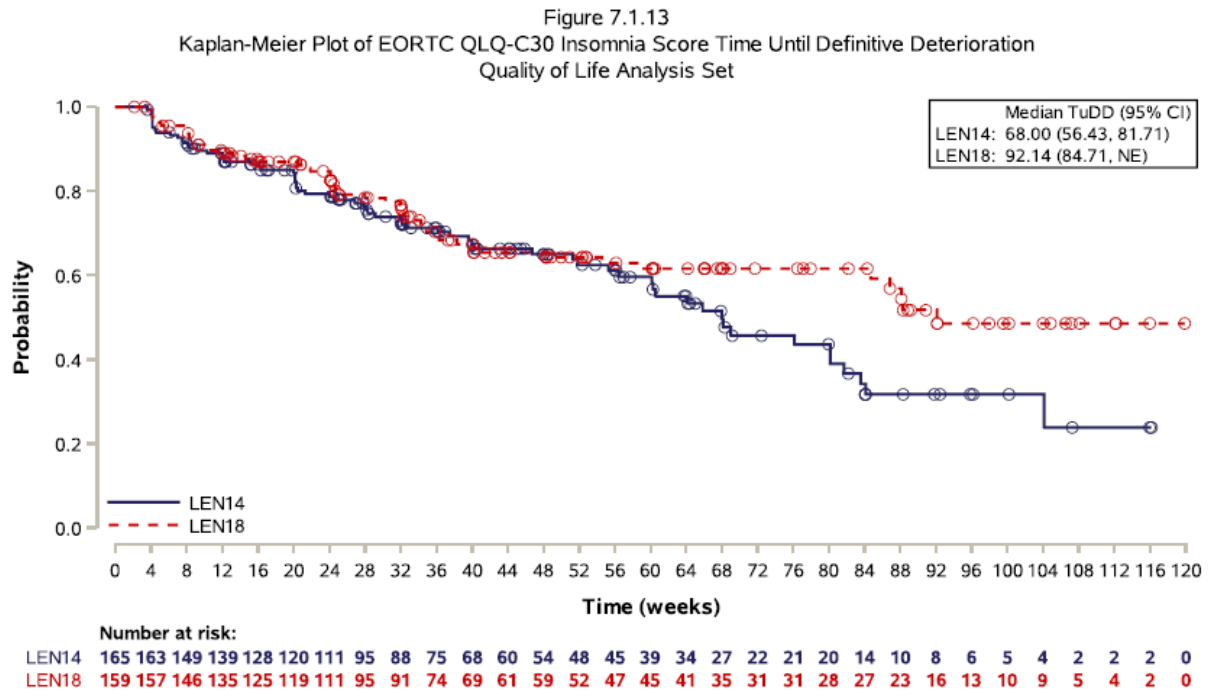


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

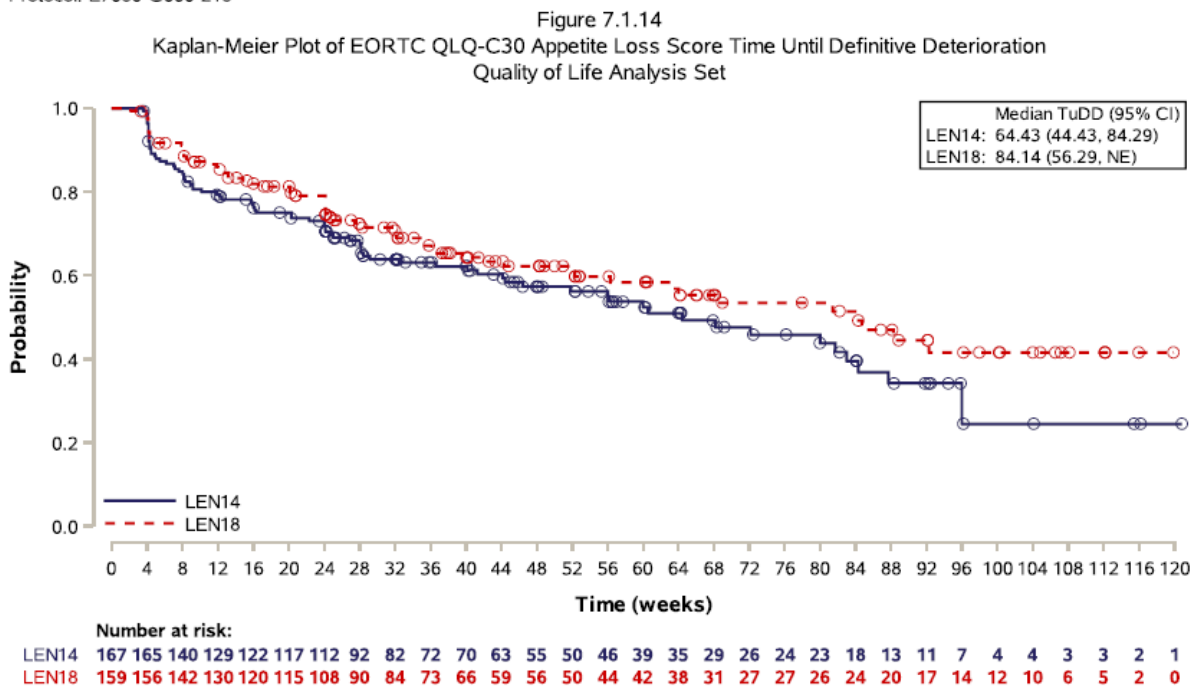


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

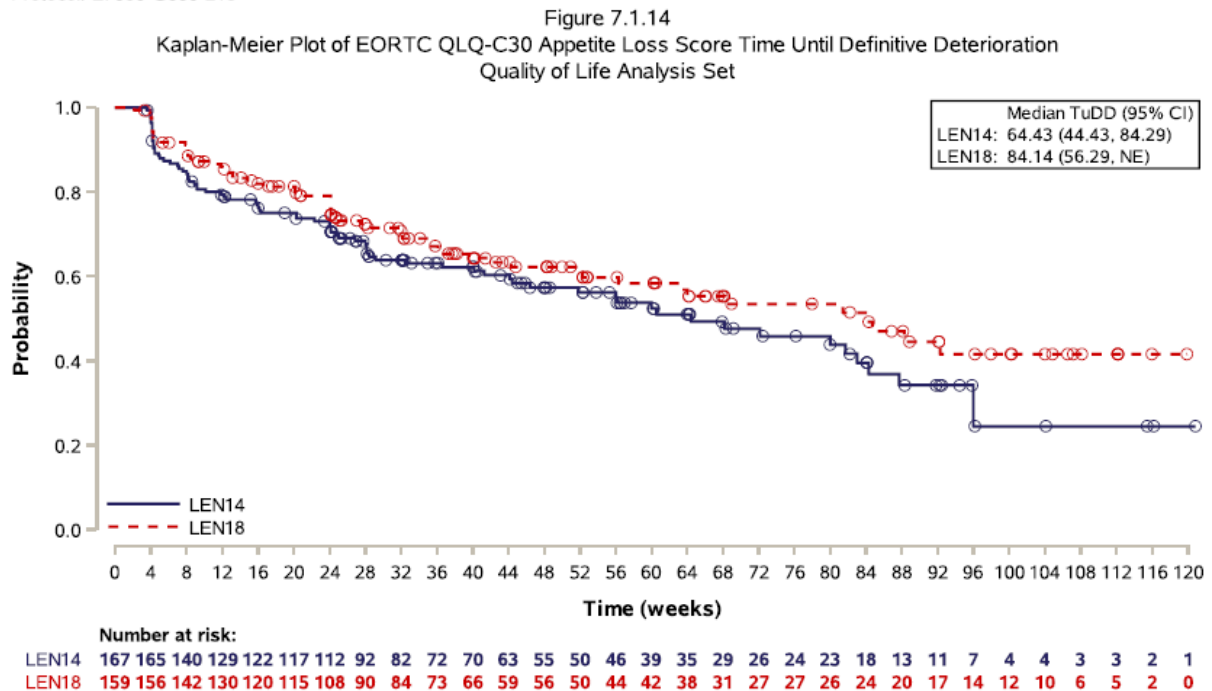


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

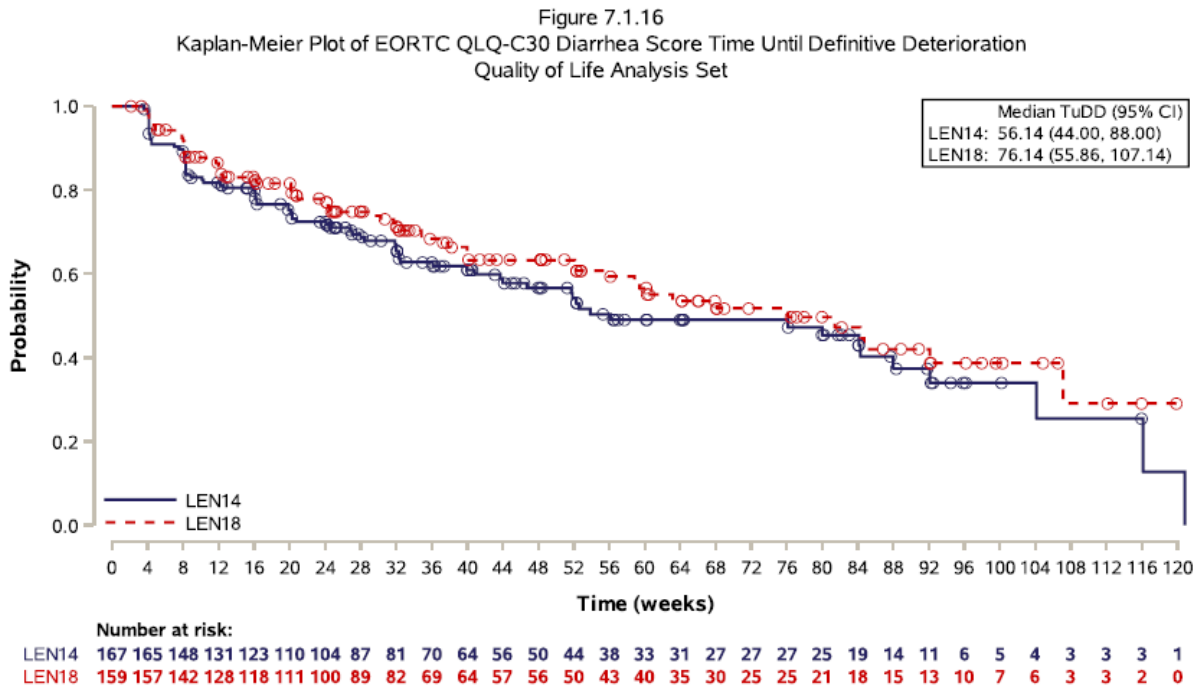


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

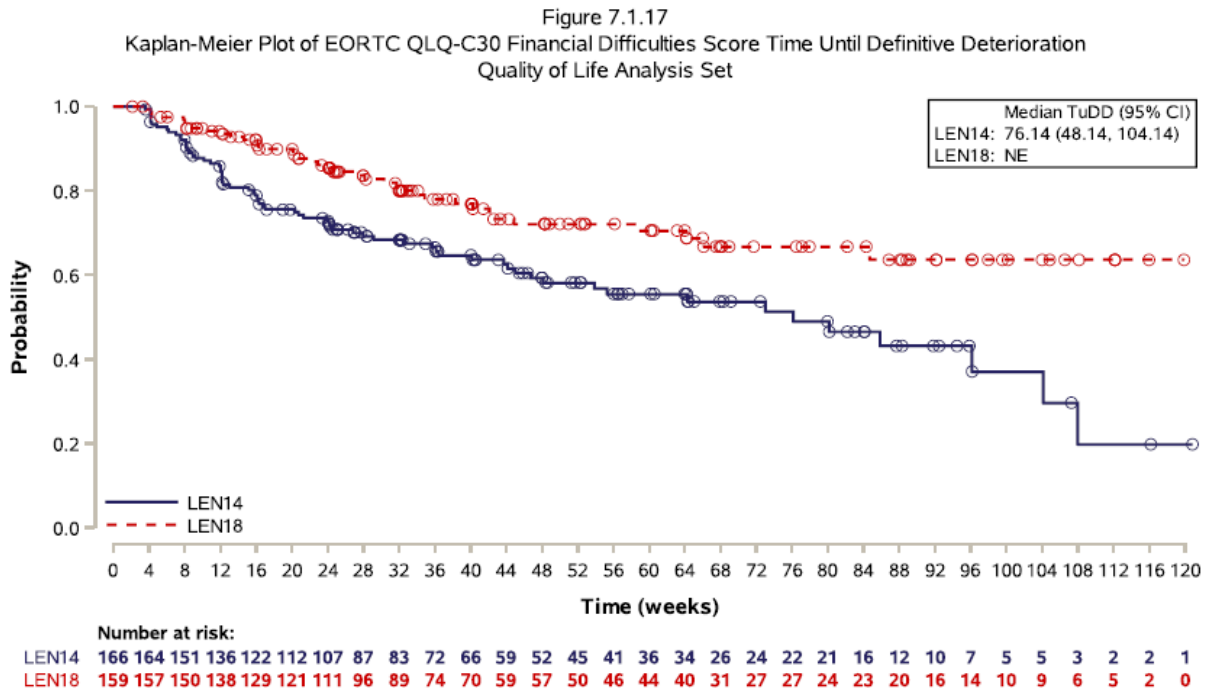


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Erschöpfung / Fatigue	97/167 (58,1)	40,14 [31,86; 56,43]	70/159 (44,0)	72,29 [52,14; 92,29]
Schmerz	79/167 (47,3)	57,00 [51,86; 73,00]	58/159 (36,5)	77,14 [56,14; NE]
Übelkeit und Erbrechen	56/167 (33,5)	96,00 [92,14; 120,86]	35/159 (22,0)	NE [100,14; NE]
Atemnot	59/166 (35,5)	82,14 [56,43; 100,14]	40/159 (25,2)	NE [92,14; NE]
Insomnie	67/165 (40,6)	68,00 [56,43; 81,71]	53/159 (33,3)	92,14 [84,71; NE]
Appetitverlust	79/167 (47,3)	64,43 [44,43; 84,29]	63/159 (39,6)	84,14 [56,29; NE]
Obstipation	44/167 (26,3)	120,86 [85,86; 120,86]	33/159 (20,8)	NE [96,14; NE]
Diarrhoe	77/167 (46,1)	56,14 [44,00; 88,00]	63/159 (39,6)	76,14 [55,86; 107,14]
Finanzielle Probleme	69/166 (41,6)	76,14 [48,14; 104,14]	38/159 (23,9)	NE
a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über 10 Punkte hinaus. b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Eisai Inc. 2020d				

Auf den Skalen Erschöpfung / Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Insomnie und Finanzielle Probleme des EORTC QLQ-C30 zeigten die Analysen der Veränderung zu Baseline eine Verschlechterung um ca. 5 bis 9 Punkte für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg. Auf den Skalen Appetitverlust und Diarrhoe lag die Verschlechterung bei 15,33 und 20,36 Punkten. Für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg lag die Verschlechterung bei ca. 1 bis 4 Punkten auf den Skalen Erschöpfung / Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen und Insomnie. Für Appetitverlust und Diarrhoe wurde eine Verschlechterung um 12,28 und 17,75 Punkte gemessen. Auf den Skalen Atemnot und Obstipation konnte für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg eine Verbesserung um 0,70 und 4,25 Punkte und für den Kombinationsarm

Lenvatinib 18 mg eine Verbesserung um 2,44 und 3,85 Punkte gemessen werden. Für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg zeigte sich auch auf der Skala Finanzielle Probleme eine Verbesserung um 1,15 Punkte (Tabelle 4-138).

Bezüglich der Skalen Erschöpfung / Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe lag die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg zwischen ca. acht und 12 Wochen und für Lenvatinib 18 mg zwischen ca. acht und 18 Wochen. Bezüglich der Skalen Atemnot, Insomnie, Obstipation und Finanzielle Probleme betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg 20,29, 15,43, 36,57 und 36,14 Wochen und für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg 40,29, 28,14, 34,87 und mindestens 40,43 Wochen (untere Grenze des 95 %-KI) (Tabelle 4-139).

Bezüglich der Skalen Erschöpfung / Fatigue, Schmerz, Insomnie, Appetitverlust und Diarrhoe lag die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg zwischen ca. 40 und 68 Wochen und für Lenvatinib 18 mg zwischen ca. 72 und 92 Wochen. Bezüglich der Skalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Obstipation und Finanzielle Probleme lag die Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung um 10 Punkte für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 g zwischen ca. 82 und 120 Wochen. Für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg wurden die Mediane bis zum Datenschnitt nicht erreicht (Tabelle 4-140).

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – 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 4-141: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
218	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: • Physische Funktion (Fragen 1 – 5) • Rollenfunktion (Fragen 6, 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) • Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) • Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als MID festgelegt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren 28-tägigen Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Veränderung zur Baseline sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung der Veränderung zu Baseline mittels LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. Bezüglich des MSKCC-Risikoscores wurden einige Patienten fälschlicherweise als „intermediär“ klassifiziert und nicht als „günstig“, daher wurden die Gruppen mit den MSKCC-Risikoscores „intermediär“ und „günstig“ gepoolt. Eine positive Veränderung impliziert eine Verbesserung, eine negative Veränderung eine Verschlechterung der Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet und folgendermaßen abgebildet: • Erste Verschlechterung: früheste Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsperiode • Definitive Verschlechterung: früheste Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die 10 Punkte hinaus Patienten ohne Verschlechterung im Behandlungsverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die Daten zum EORTC QLQ-C30 vorlagen.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1	

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

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

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-143 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-143: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	171 (99,4)	161 (93,6)	162 (94,7)	156 (91,2)
Zyklus 2	159 (92,4)	150 (87,2)	157 (91,8)	150 (87,8)
Zyklus 3	150 (87,2)	144 (83,7)	148 (86,5)	141 (82,5)
Zyklus 4	136 (79,1)	126 (73,3)	142 (83,0)	135 (78,9)
Zyklus 5	129 (75,0)	124 (72,1)	132 (77,2)	124 (72,5)

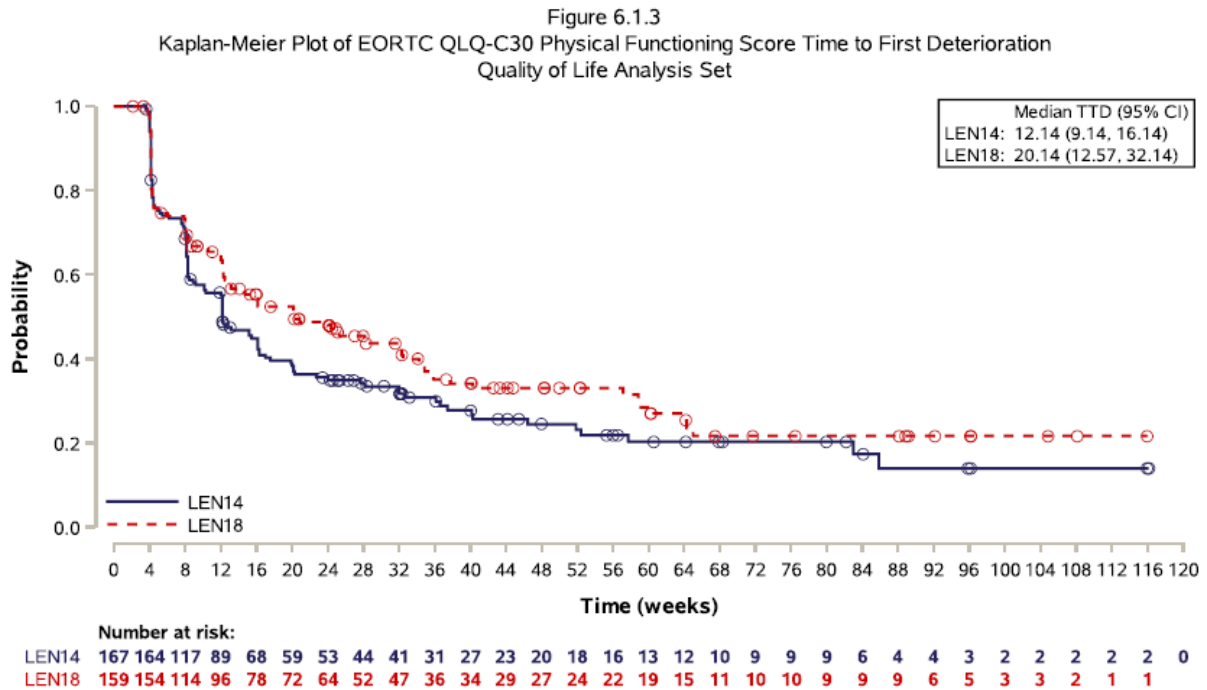
Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Zyklus 6	124 (72,1)	111 (64,5)	125 (73,1)	117 (68,4)
Zyklus 7	108 (62,8)	103 (59,9)	110 (64,3)	106 (62,0)
Zyklus 8 bis 31 und OTV ^a				
a: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 8 bis 31 und OTV N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Visite vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (off-treatment visit) Eisai Inc. 2020d				

In der nachfolgenden Tabelle 4-144, Tabelle 4-145 und Tabelle 4-146 sind die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie 218 dargestellt.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=168	
	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]
Physische Funktion	-8,81 (1,341)	[-11,45; -6,16]	-2,92 (1,371)	[-5,62; -0,22]
Rollenfunktion	-12,44 (1,780)	[-15,94; -8,93]	-6,51 (1,826)	[-10,11; -2,92]
Emotionale Funktion	-2,53 (1,345)	[-5,17; 0,12]	1,20 (1,371)	[-1,50; 3,90]
Kognitive Funktion	-7,16 (1,302)	[-9,72; -4,59]	-4,48 (1,323)	[-7,09; -1,88]
Soziale Funktion	-11,49 (1,694)	[-14,82; -8,15]	-5,69 (1,726)	[-9,08; -2,29]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	-7,73 (1,298)	[-10,29; -5,18]	-3,19 (1,334)	[-5,81; -0,56]
a: Die Berechnung des LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SE: Standardfehler (standard error) Eisai Inc. 2020d				

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

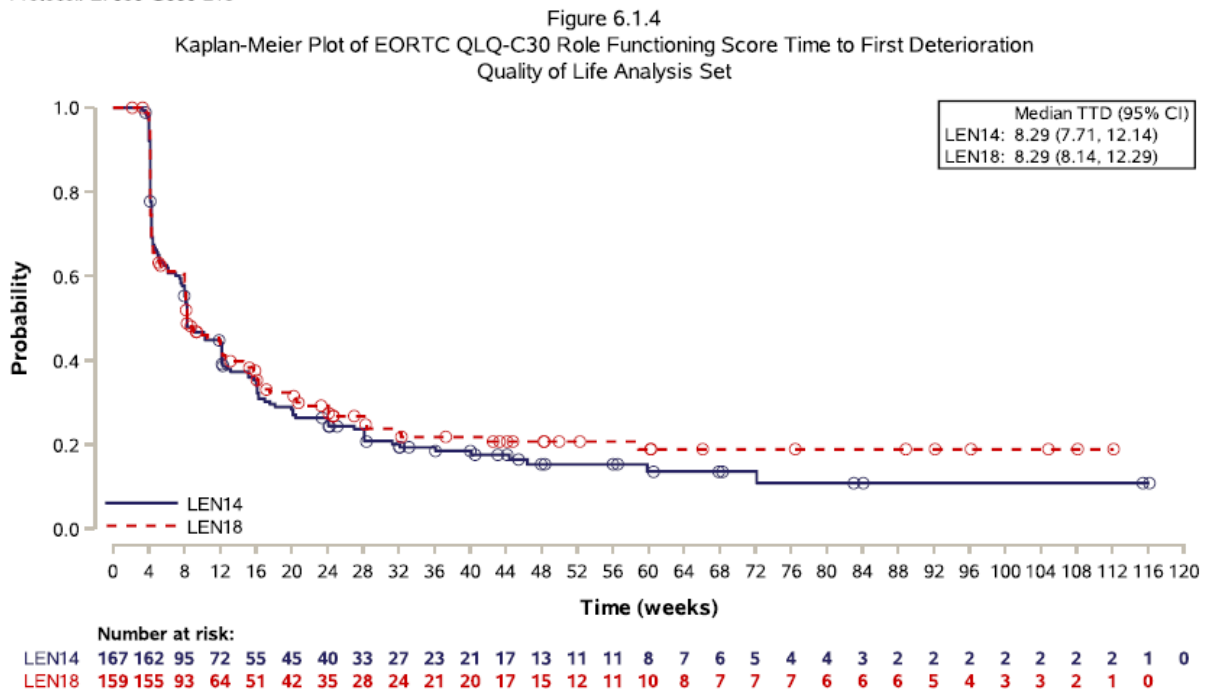


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

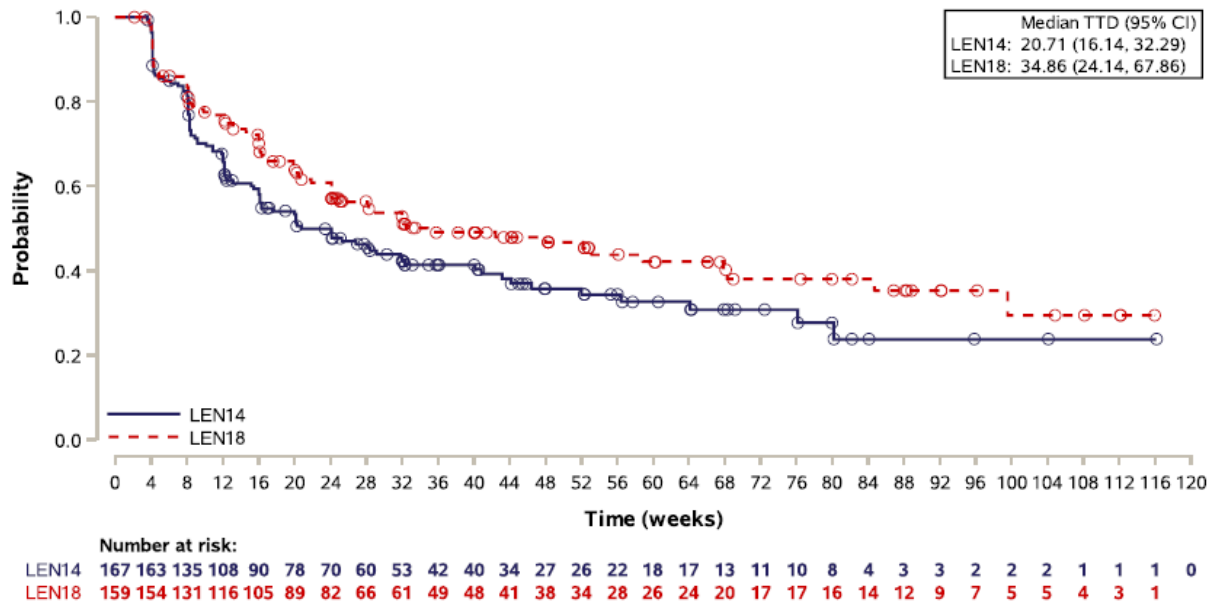
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 6.1.5

Kaplan-Meier Plot of EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning Score Time to First Deterioration
Quality of Life Analysis Set

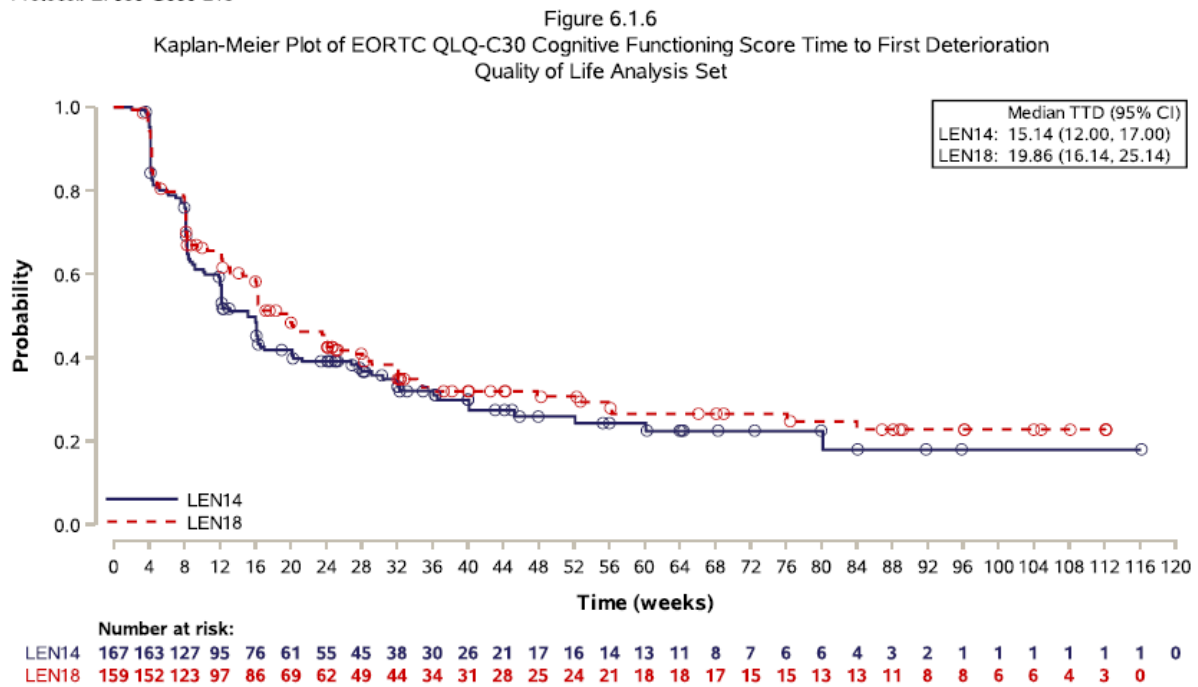


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

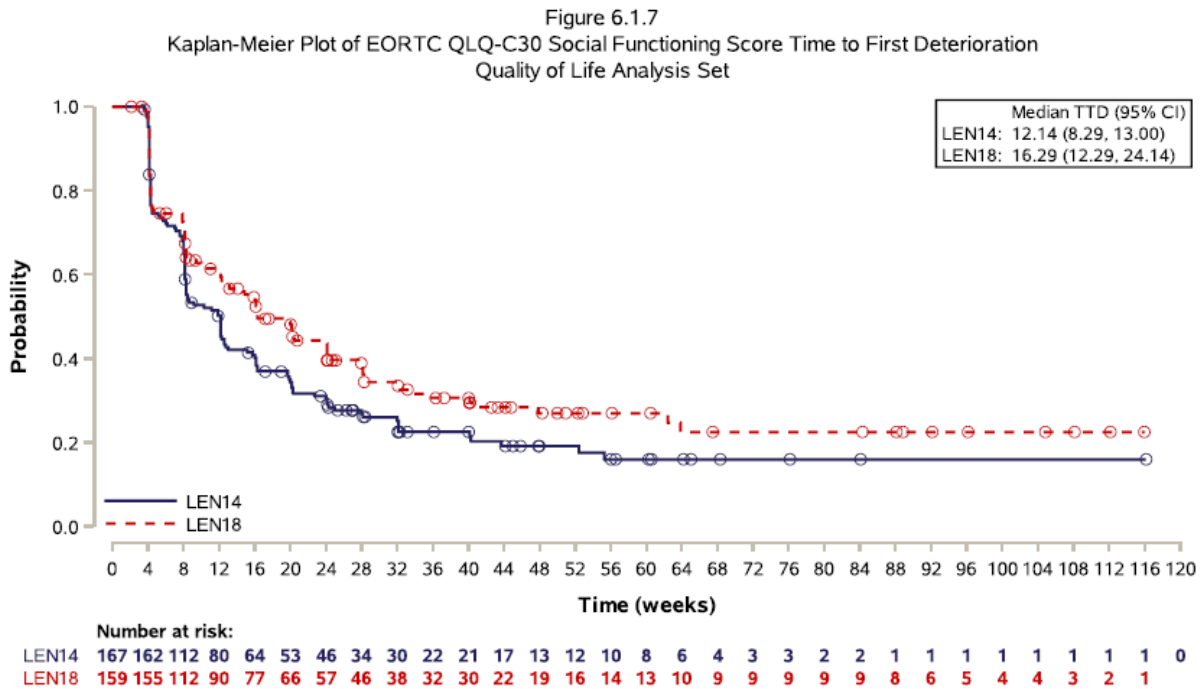


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

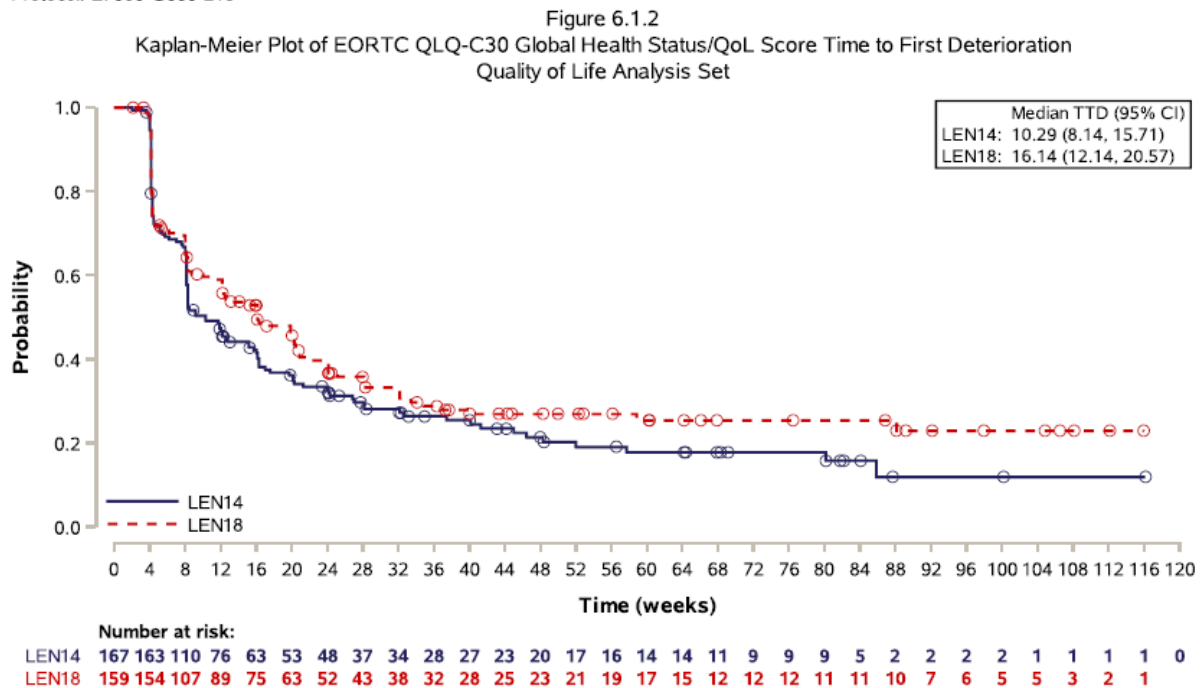


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; QoL = quality of life; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

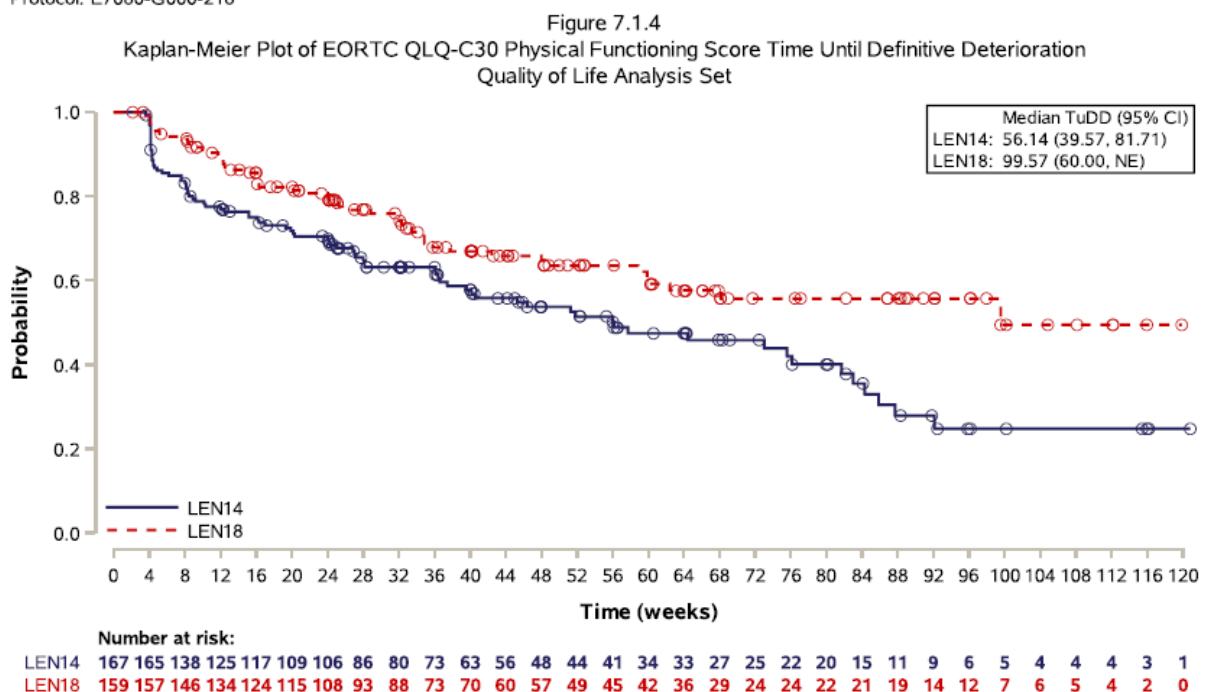
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Physische Funktion	121/167 (72,5)	12,14 [9,14; 16,14]	102/159 (64,2)	20,14 [12,57; 32,14]
Rollenfunktion	136/167 (81,4)	8,29 [7,71; 12,14]	117/159 (73,6)	8,29 [8,14; 12,29]
Emotionale Funktion	101/167 (60,5)	20,71 [16,14; 32,29]	82/159 (51,6)	34,86 [24,14; 67,86]
Kognitive Funktion	114/167 (68,3)	15,14 [12,00; 17,00]	105/159 (66,0)	19,86 [16,14; 25,14]

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Soziale Funktion	128/167 (76,6)	12,14 [8,29; 13,00]	105/159 (66,0)	16,29 [12,29; 24,14]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	127/167 (76;0)	10;29 [8;14; 15;71]	108/159 (67,9)	16,14 [12,14; 20,57]

a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsperiode.
b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

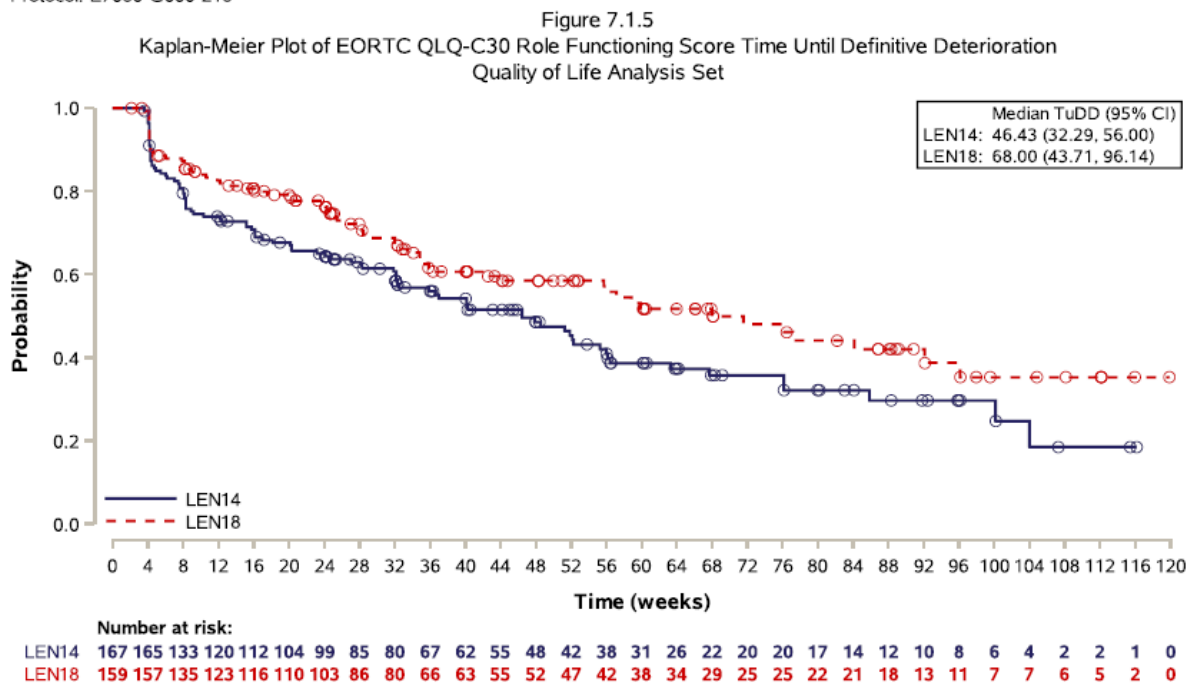


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

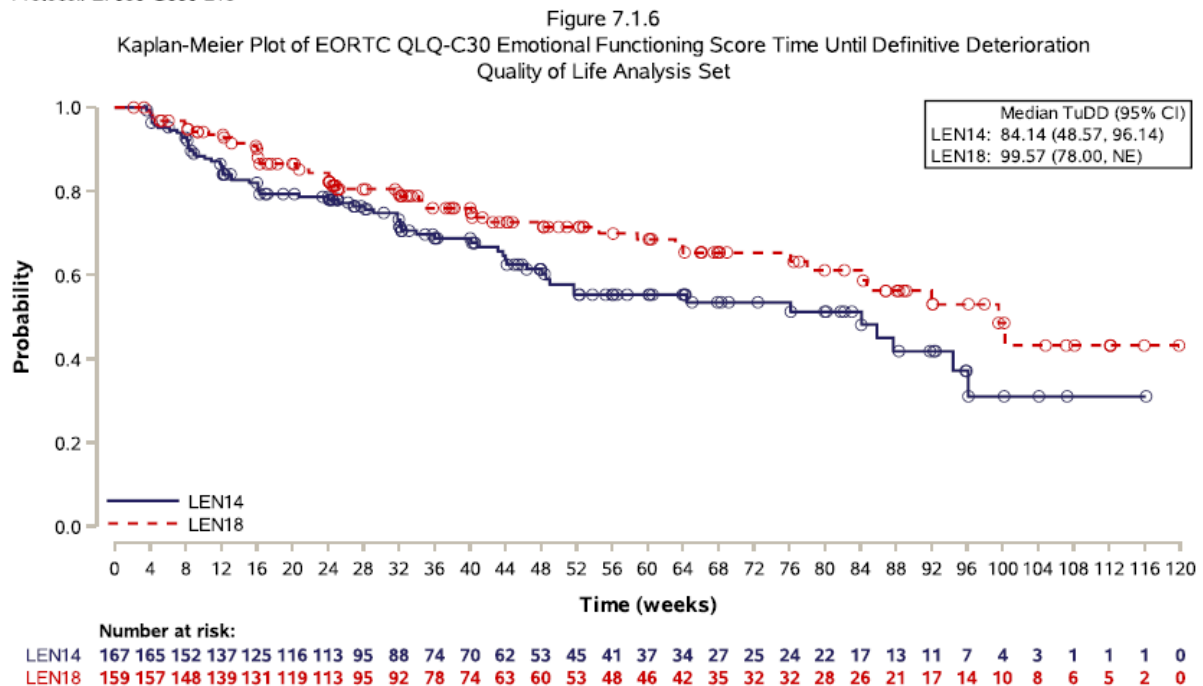


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

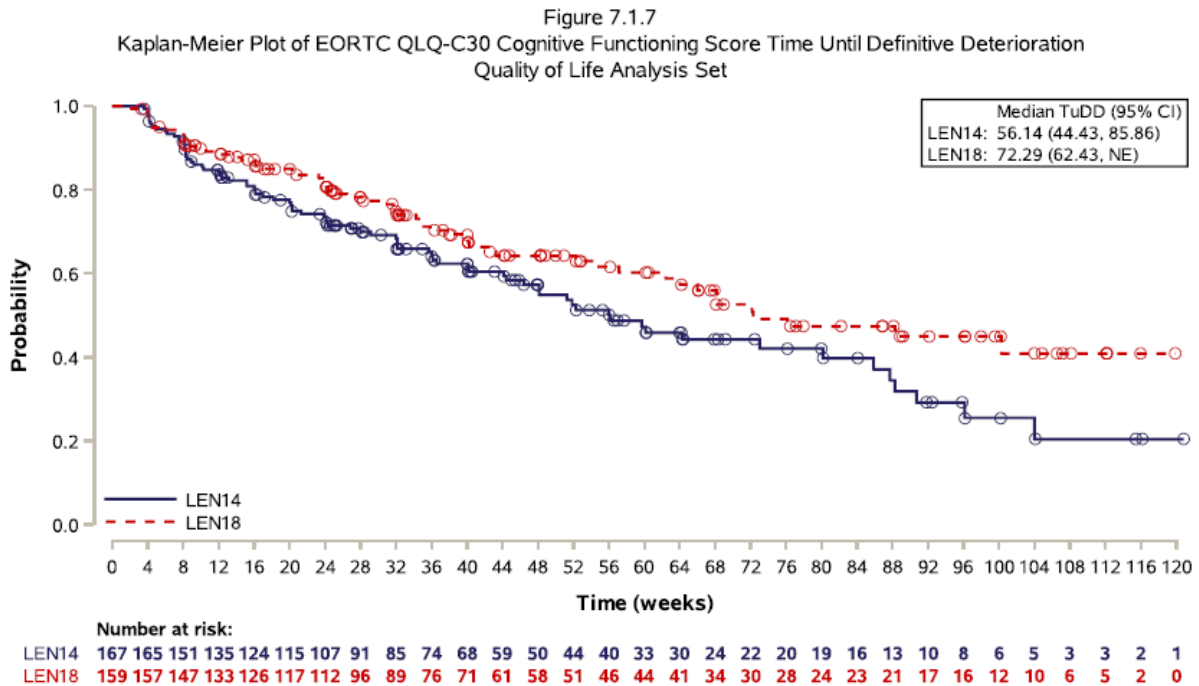


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



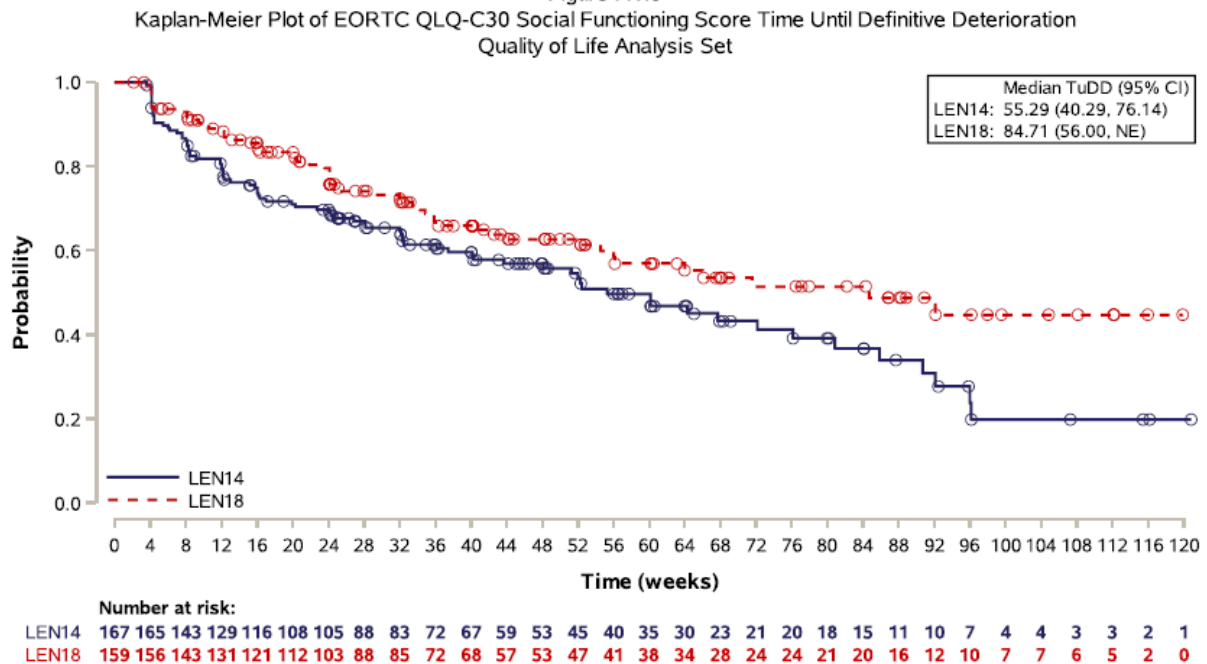
CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 7.1.8

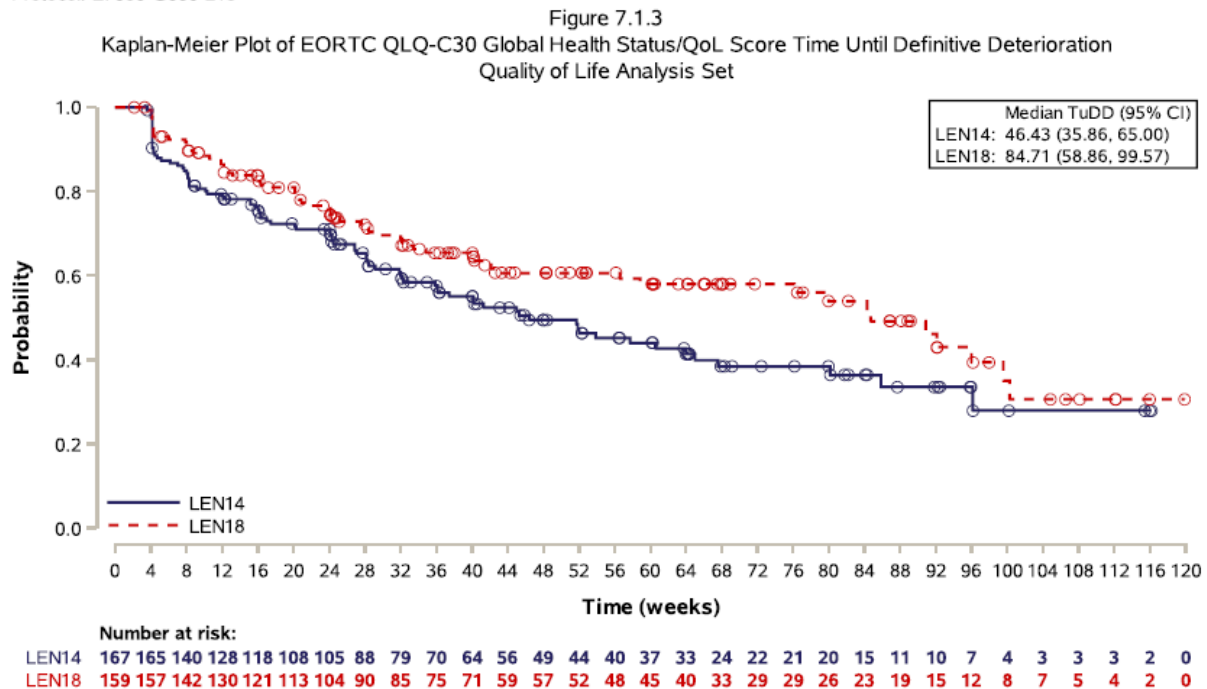


CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; QoL = quality of life; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Physische Funktion	83/167 (49,7)	56,14 [39,57; 81,71]	54/159 (34,0)	99,57 [60,00; NE]
Rollenfunktion	93/167 (55,7)	46,43 [32,29; 56,00]	68/159 (42,8)	68,00 [43,71; 96,14]
Emotionale Funktion	65/167 (38,9)	84,14 [48,57; 96,14]	48/159 (30,2)	99,57 [78,00; NE]

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
Kognitive Funktion	79/167 (47,3)	56,14 [44,43; 85,86]	60/159 (37,7)	72,29 [62,43; NE]
Soziale Funktion	83/167 (49,7)	55,29 [40,29; 76,14]	58/159 (36,5)	84,71 [56,00; NE]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	86/167 (51,5)	46,43 [35,86; 65,00]	65/159 (40,9)	84,71 [58,86; 99,57]
a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über 10 Punkte hinaus. b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Eisai Inc. 2020d				

Auf den Funktionsskalen Physische Funktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigten die Analysen der Veränderung zu Baseline eine Verschlechterung um ca. 2 bis 9 Punkte und auf den Funktionsskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion 12,44 und 11,49 Punkte für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg. Für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg lag die Verschlechterung auf den Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität bei ca. 3 bis 7 Punkten. Auf der Funktionsskala Emotionale Funktion zeigte sich eine Verbesserung um 1,20 Punkte (Tabelle 4-144).

Für die Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität lag die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg zwischen ca. 8 und 15 Wochen und für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg zwischen ca. 8 und 20 Wochen. Für die Funktionsskala Emotionale Funktion betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg 20,71, und für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg 34,86 Wochen (Tabelle 4-145).

Für die Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität lag die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg zwischen ca. 46 und 56 Wochen. Für die Funktionsskala Emotionale Funktion waren es 84 Wochen. Für den Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg lag die Zeit bis zu

einer definitiven Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline für die Funktions-skalen Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität zwischen ca. 68 und 85 Wochen und für die Funktionsskalen Physische Funktion und Emotionale Funktion bei annähernd 100 Wochen (Tabelle 4-146).

4.3.2.3.3.6 Endpunkt European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L) – 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 4-147: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-3L

Studie	Operationalisierung
218	Der EQ-5D-3L wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt. Die fünf Dimensionen (jeweils ein Item) sind folgende: • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit Für jede Dimension lautet die mögliche Antwort „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Aus den Antworten lassen sich 243 (3⁵) unterschiedliche Gesundheitszustände erfassen. Über die VAS des EQ-5D ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 7 Punkte (10 Punkte für die Sensitivitätsanalyse) wurde als MID festgelegt. Zusätzlich beurteilt der Patient seinen aktuellen Gesundheitsstatus mit Hilfe des Utility Index des EQ-5D über eine Maßzahl bis 1 (bestmöglich). Ein negativer Wert ist möglich. Eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des Gesundheitsstatus. Als MID wurde eine Veränderung gegenüber Baseline um 0,08 Punkte festgelegt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren 28-tägigen Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie zur Visite der Tumorbeurteilung vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt werden die Veränderung zu Baseline sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Die Berechnung der Veränderung zu Baseline mittels LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt. Bezüglich des MSKCC-Risikoscores wurden einige Patienten fälschlicherweise als „intermediär“ klassifiziert und nicht als „günstig“, daher wurden die Gruppen mit den MSKCC-Risikoscores „intermediär“ und „günstig“ gepoolt. Eine positive Veränderung impliziert eine Verbesserung, eine negative Veränderung eine Verschlechterung der

Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet und folgendermaßen abgebildet: • Erste Verschlechterung: früheste Verschlechterung um die MID während der Behandlungsperiode • Definitive Verschlechterung: früheste Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die MID hinaus Patienten ohne Verschlechterung im Behandlungsverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung des EQ-5D-3L vorlag. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die Daten zum EQ-5D-3L vorlagen.
EQ-5D-3L: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1

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

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-3L aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-149 sind die Rücklaufquoten des EQ-5D-3L dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EQ-5D-3L berechnet werden konnte.

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten des EQ-5D-3L aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=171	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	170 (98,8)	165 (95,9)	161 (94,2)	159 (93,0)
Zyklus 2	157 (91,3)	149 (86,6)	153 (89,5)	152 (88,9)
Zyklus 3	148 (86,0)	146 (84,9)	143 (83,6)	141 (82,5)
Zyklus 4	133 (77,3)	131 (76,2)	139 (81,3)	135 (78,9)
Zyklus 5	126 (73,3)	123 (71,5)	131 (76,6)	131 (76,6)
Zyklus 6	122 (70,9)	120 (69,8)	124 (72,5)	119 (69,6)
Zyklus 7	105 (61,0)	104 (60,5)	109 (63,7)	108 (63,2)
Zyklus 8 bis 31 und OTV ^a				
a: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 8 bis 31 und OTV				
N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Visite vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (off-treatment visit)				
Eisai Inc. 2020d				

In den nachfolgenden Tabelle 4-150, Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152 sind die Ergebnisse des EQ-5D-3L aus Studie 218 dargestellt.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Analysen der Veränderung zur Baseline des EQ-5D Index und auf der EQ-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

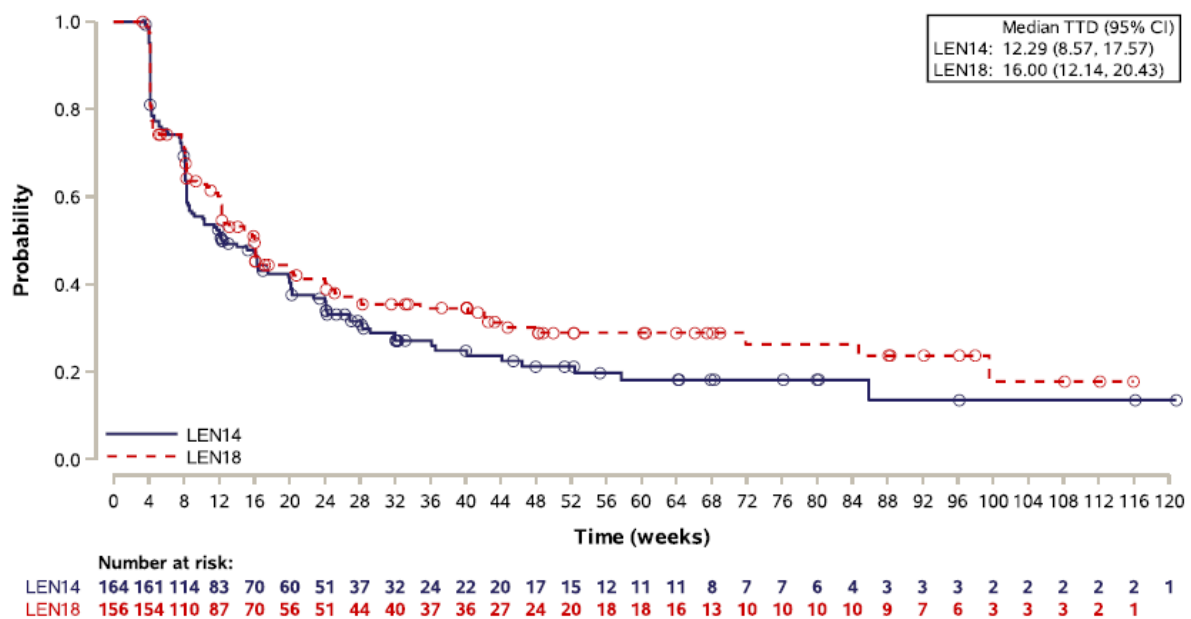
Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg N=172		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg N=168	
	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]	LS Mean (SE) ^a	[95 %-KI]
EQ-5D Index	-0,08 (0,015)	[-0,11; -0,05]	-0,04 (0,016)	[-0,08; -0,01]
EQ-VAS	-6,97 (1,267)	[-9,47; -4,48]	-3,70 (1,286)	[-6,23; -1,16]
a: Die Berechnung des LS Mean erfolgte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Vortherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren einschließt.				

EQ-5D-3L: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels; KI: Konfidenzintervall;
 LS Mean: Least Squares Mean; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten;
 PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SE: Standardfehler (standard
 error)

Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
 Protocol: E7080-G000-218

Figure 6.1.17
 Kaplan-Meier Plot of EQ-5D Index Score Time to First Deterioration
 Quality of Life Analysis Set



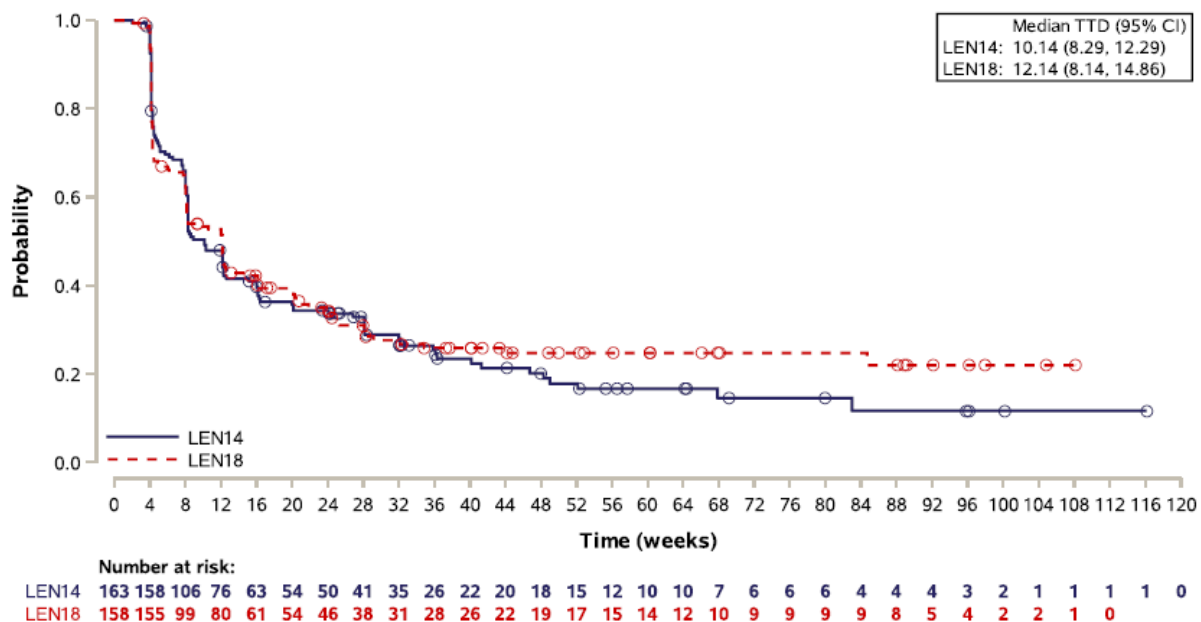
CI = confidence interval; EQ-5D = EuroQoL - 5 dimensional descriptive system; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218

Figure 6.1.18
Kaplan-Meier Plot of EQ-VAS Score Time to First Deterioration (7 Point MID)
Quality of Life Analysis Set



CI = confidence interval; EQ-VAS = EuroQol visual analog scale; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; MID = minimally important difference; QD = daily; TTD = time to deterioration.

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte und auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

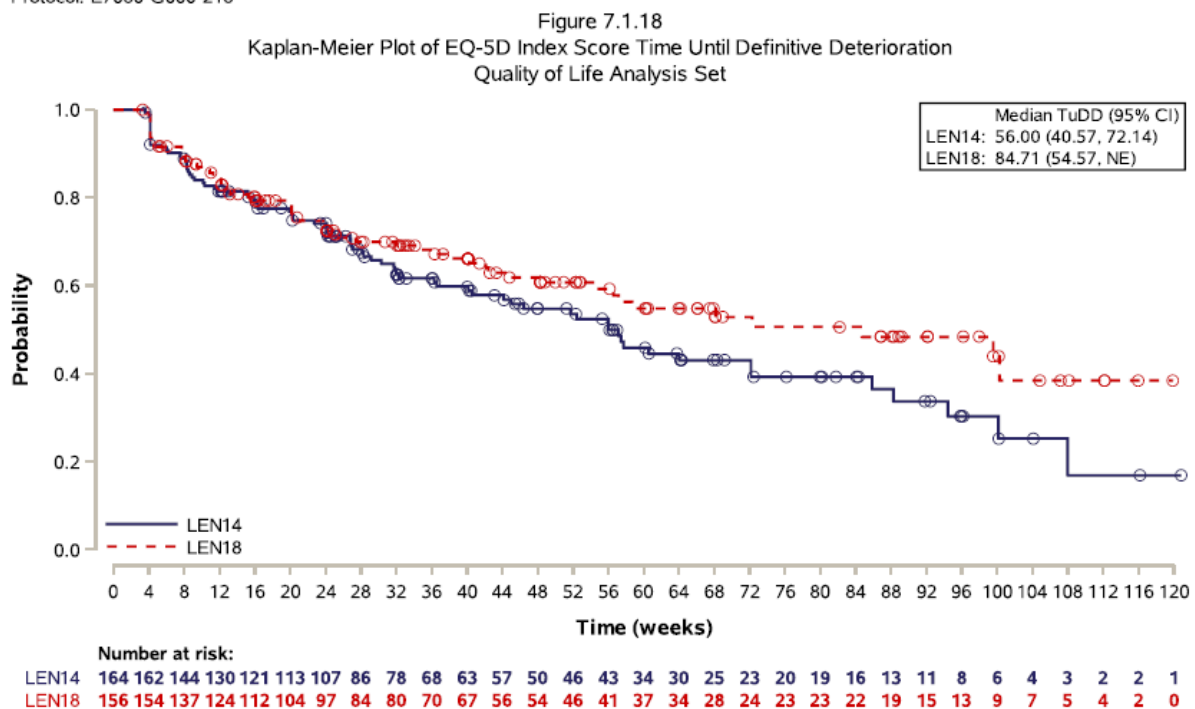
Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
EQ-5D Index (MID 0,08 Punkte)	120/164 (73,2)	12,29 [8,57; 17,57]	103/156 (66,0)	16,00 [12,14; 20,43]
EQ-VAS (MID 7 Punkte)	126/163 (77,3)	10,14 [8,29; 12,29]	113/158 (71,5)	12,14 [8,14; 14,86]

a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung um 3 Punkte während der Behandlungsperiode
b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

EQ-5D-3L: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl
der Patienten mit Ereignis

Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EQ-5D = EuroQoL - 5 dimensional descriptive system; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; NE = not estimable; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

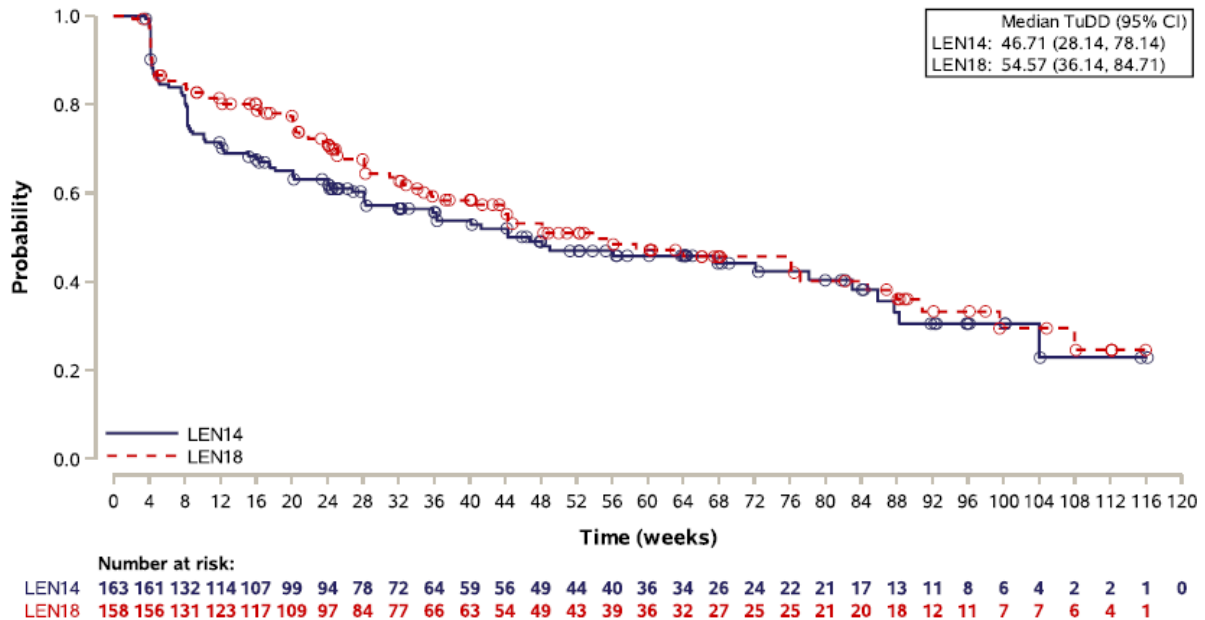
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.

Protocol: E7080-G000-218

Figure 7.1.19

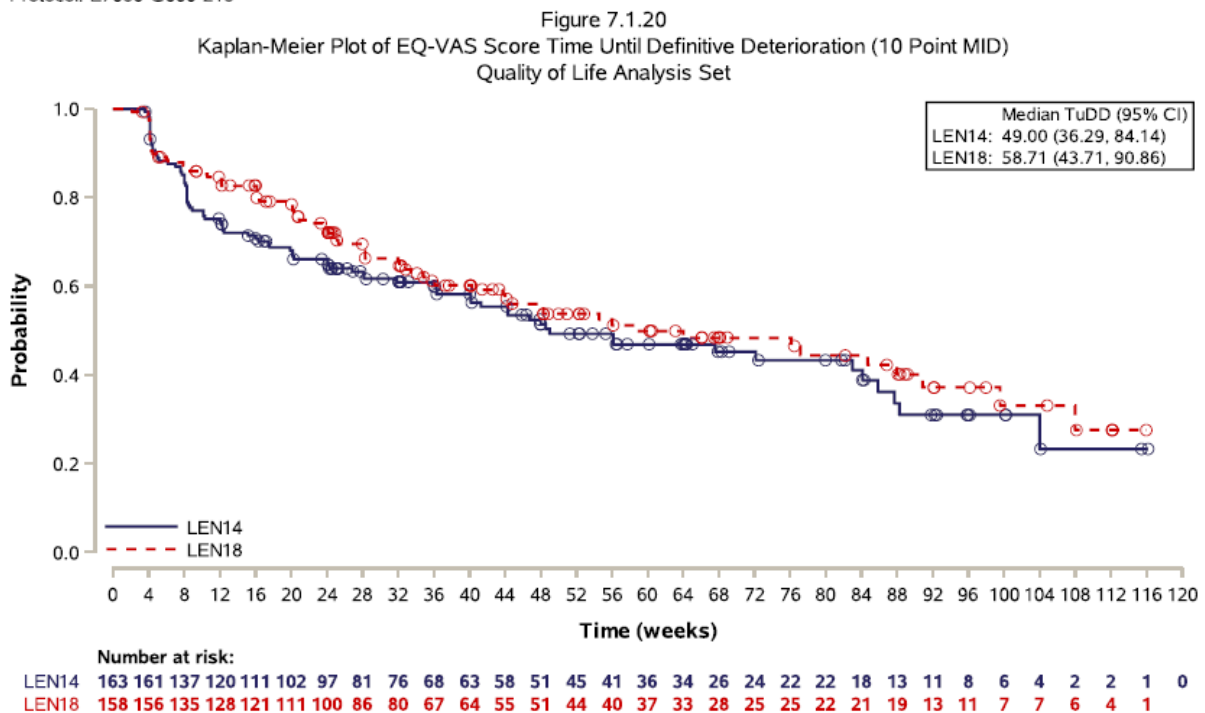
Kaplan-Meier Plot of EQ-VAS Score Time Until Definitive Deterioration (7 Point MID)
Quality of Life Analysis Set

CI = confidence interval; EQ-VAS = EuroQol visual analog scale; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; MID = minimally important difference; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Eisai, Inc.
Protocol: E7080-G000-218



CI = confidence interval; EQ-VAS = EuroQol visual analog scale; LEN14 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; LEN18 = lenvatinib 18 mg QD + everolimus 5 mg QD; MID = minimally important difference; QD = daily; TuDD = time until definitive deterioration.

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung auf der EQ-VAS um 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Eisai Inc. 2020d

Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte und auf der EQ-VAS um 7 und 10 Punkte im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg	
	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b	n/N (%)	Median (Wochen) [95 %-KI] ^b
EQ-5D Index (MID 0,08 Punkte)	80/164 (48,8)	56,00 [40,57; 72,14]	61/156 (39,1)	84,71 [54,57; NE]
EQ-VAS (MID 7 Punkte)	87/163 (53,4)	46,71 [28,14; 78,14]	78/158 (49,4)	54,57 [36,14; 84,71]
EQ-VAS (MID 10 Punkte)	83/163 (50,9)	49,00 [36,29; 84,14]	73/158 (46,2)	58,71 [43,71; 90,86]
a: Zeit bis zum Auftreten der frühesten Verschlechterung während der Behandlungsperiode ohne anschließende Verbesserung über die MID hinaus b: Der Median und das 95 %-KI wurden auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet. EQ-5D-3L: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions 3 Levels; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (minimally important difference); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Eisai Inc. 2020d				

Die Veränderung zu Baseline des EQ-5D Index betrug für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg -0,08 Punkte und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg -0,04 Punkte. Bezüglich der EQ-VAS betrug die Veränderung zur Baseline -6,97 Punkte für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg und -3,70 Punkte für den Kombinationsarm 18 mg (Tabelle 4-150).

Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte im Vergleich zu Baseline lag für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg bei 12,29 Wochen und für Lenvatinib 18 mg bei 16,00 Wochen. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung auf der EQ-VAS um 7 Punkte im Vergleich zu Baseline lag für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg bei 10,14 Wochen und für Lenvatinib 18 mg bei 12,14 Wochen (Tabelle 4-151).

Eine definitive Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 Punkte trat im Kombinationsarm 14 mg bei etwa der Hälfte der Patienten auf und im Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg bei etwa 40 % der Patienten. Die Zeit bis zum Auftreten einer definitiven Verschlechterung des EQ-5D Index um 0,08 im Vergleich zu Baseline betrug für den Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg 56,00 und für Lenvatinib 18 mg 84,71 Wochen (Tabelle 4-134). Auch bezüglich der EQ-VAS zeigte sich eine definitive Verschlechterung um 7 Punkte (10 Punkte) bei ca. 50 % der Patienten in beiden Kombinationsarmen. Die Zeit bis zum Auftreten der definitiven Verschlechterung um 7 Punkte (10 Punkte) betrug dabei 46,71 Wochen (49,00 Wochen) im

Kombinationsarm Lenvatinib 14 mg und 54,57 Wochen (58,71 Wochen) im Kombinationsarm Lenvatinib 18 mg (Tabelle 4-152).

4.3.2.3.3.7 Endpunkt Verträglichkeit – 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 4-153: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
218	Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat oder dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Es werden alle UE berücksichtigt, die nach Einnahme der ersten Dosis bis mindestens 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 22.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03. Im vorliegenden Dossier erfolgten eine Darstellung und Untersuchung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte: • UE gesamt • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • Schwere UE • CSE (Gesamtrate, schwer, schwerwiegend, CTCAE-Grad 1 – 5) Die Analyse umfasst die Gesamtrate der verträglichkeitsrelevanten Endpunkte sowie diejenigen UE mittels SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Für schwere UE und SUE mittels SOC und PT erfolgte die Analyse der Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden alle SOC und PT dargestellt. Für die Kombinationen Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg und Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg erfolgt die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv mittels Inzidenzraten. Sie werden im vorliegenden Dossier nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, das alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation einnahmen. Die Patienten wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Medikation sie erhielten. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 14.02.2020 durchgeführt. CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung (standard deviation); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/s; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event/s; UE: Unerwünschte/s Ereignis/e

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

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial ist nicht bewertbar. Die Studie 218 untersucht zwei verschiedene Startdosierungen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) zur Beurteilung, ob eine Startdosis von 14 mg gegenüber einer Startdosis von 18 mg, jeweils in Kombination mit Everolimus 5 mg eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit zeigt. Eine Herleitung des Zusatznutzens anhand der Studie 218 erfolgt nicht.

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.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit aus Studie 218 dargestellt.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt UE (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Jegliches UE	173/173 (100)	167/168 (99,4)
SUE	85/173 (49,2)	82/168 (48,8)
Therapieabbruch wegen UE	56/173 (32,4)	45/168 (26,8)
Schweres UE ^a	111/173 (64,2)	116/168 (69,0)
a: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegend/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, und schwere UE sind sowohl die Ergebnisse des Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg (49,2 %, 32,4 % und 64,2 %) als auch des Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg (49,2 %, 32,4 % und 64,2 %) aus Studie 218 vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205 (58,8 %, 25,5 % und 76,5 %) (Tabelle 4-32, Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Herzerkrankungen		
	16/173 (9,2)	18/168 (10,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	40/173 (23,1)	37/168 (22,0)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
	116/173 (67,1)	117/168 (69,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	69/173 (39,9)	65/168 (38,7)
Erkrankungen des Nervensystems		
	54/173 (31,2)	35/168 (20,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
	21/173 (12,1)	17/168 (10,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	62/173 (35,8)	78/168 (46,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	79/173 (45,7)	83/168 (49,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	67/173 (38,7)	76/168 (45,2)
Gefäßerkrankungen		
	60/173 (34,7)	71/168 (42,3)

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Endokrine Erkrankungen		
	34/173 (19,7)	39/168 (23,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	154/173 (89,0)	149/168 (88,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	113/173 (65,3)	107/168 (63,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	76/173 (43,9)	71/168 (42,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
	1/1732 (6,9)	17/168 (10,1)
Untersuchungen		
	103/173 (59,5)	99/168 (58,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
	14/173 (8,1)	18/168 (10,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle SOC mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar. Der Anteil in Studie 218 ist sogar tendenziell geringer als in Studie 205 (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Anämie	31/173 (17,9)	24/168 (22,0)
Hypothyreoidismus	30/173 (17,3)	31/168 (18,5)
Bauchschmerz	28/173 (16,2)	26/168 (15,5)
Obstipation	22/173 (12,7)	25/168 (14,9)
Diarrhoe	118/173 (68,2)	121/168 (72,0)
Übelkeit	53/173 (30,6)	52/168 (31,0)
Stomatitis	59/173 (34,1)	47/168 (28,0)
Erbrechen	41/173 (23,7)	42/168 (25,0)
Asthenie	43/173 (24,9)	37/168 (22,0)
Fatigue	50/173 (28,9)	48/168 (28,6)
Periphere Ödeme	19/173 (11,0)	25/168 (14,9)
Blut-Cholesterin erhöht	13/173 (7,5)	22/168 (13,1)
Blut-Kreatinin erhöht	20/173 (11,6)	24/168 (14,3)
Lipase erhöht	19/173 (11,0)	14/168 (8,3)
Gewichtsabnahme	34/173 (19,7)	41/168 (24,4)
Appetitmangel	61/173 (35,3)	58/168 (34,5)
Hypercholesterinämie	31/173 (17,9)	25/168 (14,9)
Hypertriglyceridämie	35/173 (20,2)	37/168 (22,0)
Hypokaliämie	10/173 (5,8)	20/168 (11,9)
Arthralgie	21/173 (12,1)	16/168 (9,5)
Rückenschmerz	16/173 (9,2)	17/168 (10,1)
Kopfschmerz	22/173 (12,7)	19/168 (11,3)
Husten	10/173 (5,8)	30/168 (17,9)
Dysphonie	19/173 (11,0)	24/168 (14,3)

PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Atemnot	15/173 (8,7)	22/168 (13,1)
Epistaxis	26/173 (15,0)	25/168 (14,9)
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	23/173 (13,3)	26/168 (15,5)
Ausschlag	27/173 (15,6)	28/168 (16,7)
Hypertonie	52/173 (30,1)	60/168 (35,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodysästhesie; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle PT mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar. Der Anteil in Studie 218 ist sogar tendenziell geringer als in Studie 205 (Tabelle 4-157).

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	15/173 (8,7)	11/168 (6,5)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
	48/173 (27,7)	57/168 (33,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	8/173 (4,6)	10/168 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	18/173 (10,4)	28/168 (16,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	13/173 (7,5)	19/168 (11,3)

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Gefäßerkrankungen		
	23/173 (13,3)	32/168 (19,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	48/173 (27,7)	49/168 (29,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	30/173 (17,3)	23/168 (13,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	30/173 (17,3)	28/168 (16,7)
Untersuchungen		
	37/173 (21,4)	37/168 (22,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
	11/173 (6,4)	12/168 (7,1)
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOC: Systemorganklasse (system organ class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf fast alle SOC mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 vergleichbar. Der Anteil in Studie 218 ist sogar tendenziell geringer als in Studie 205 (Tabelle 4-158).

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Anämie	11/173 (6,4)	8/168 (4,8)
Diarrhoe	27/173 (15,6)	29/168 (17,3)
Asthenie	11/173 (6,4)	9/168 (5,4)

PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Fatigue	10/173 (5,8)	7/168 (4,2)
Pneumonie	10/173 (5,8)	5/168 (3,0)
Proteinurie	13/173 (7,5)	17/168 (10,1)
Lipase erhöht	13/173 (7,3)	8/168 (4,8)
Appetitmangel	6/173 (3,5)	12/168 (7,1)
Hypertriglyceridämie	16/173 (9,2)	20/168 (11,9)
Hypertonie	18/173 (10,4)	25/168 (14,9)
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „Schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle PT mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
	11/173 (6,4)	10/168 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	5/173 (2,9)	12/168 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	11/173 (6,4)	17/168 (10,1)
Gefäßerkrankungen		
	4/173 (2,3)	9/168 (5,4)

SOC	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	22/173 (12,7)	14/168 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	14/173 (8,1)	8/168 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	29/173 (16,8)	25/168 (14,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
	11/173 (6,4)	10/168 (6,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle SOC mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Diarrhoe	11/173 (6,4)	5/168 (3,0)
Pneumonie	11/173 (6,4)	7/168 (4,2)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach PT“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle PT mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-161).

Tabelle 4-162: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Thrombozytopenie	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Herzerkrankungen	173	3 (1,7)	168	4 (2,4)
Kardiopulmonales Versagen	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Kardiovaskuläre Erkrankung	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Myokardinfarkt	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Akuter Myokardinfarkt	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Herzstillstand	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Herzinsuffizienz	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Augenerkrankungen	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Blindheit	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Glaskörperablösung	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	173	12 (6,9)	168	10 (6,0)
Diarrhoe	173	5 (2,9)	168	2 (1,2)
Stomatitis	173	3 (1,7)	168	3 (1,8)
Übelkeit	173	2 (1,2)	168	1 (0,6)
Analfistel	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Fissur im Rektum	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Erbrechen	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Abdominalschmerz	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Gastritis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Darmperforation	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Dickdarmperforation	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	173	6 (3,5)	168	5 (3,0)
Asthenie	173	2 (1,2)	168	0 (0,0)
Tod	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Ermüdung	173	1 (0,6)	168	3 (1,8)

SOC PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Ödem peripher	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Plötzlicher Tod	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	173	1 (0,6)	168	2 (1,2)
Gallengangstenose	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Leberversagen	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Hepatitis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	173	9 (5,2)	168	8 (4,8)
Pneumonie	173	3 (1,7)	168	4 (2,4)
Analabszess	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Appendizitis mit Perforation	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Intestinale Sepsis	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Lungenabszess	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Sepsis	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Sinusitis	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Emphysem	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Enzephalitis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Lymphangitis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Pneumonie durch Pilze	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Tonsillitis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Untersuchungen	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173	3 (1,7)	168	5 (3,0)
Appetit vermindert	173	2 (1,2)	168	1 (0,6)
Hypertriglyzeridämie	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Hyperglykämie	173	0 (0,0)	168	2 (1,2)
Hypalbuminämie	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)

SOC PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	173	2 (1,2)	168	1 (0,6)
Rückenschmerzen	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Pathologische Fraktur	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	173	8 (4,6)	168	2 (1,2)
Progression einer bösartigen Neubildung	173	3 (1,7)	168	2 (1,2)
Akute Leukaemie	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Cholangiokarzinom	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Bösartiger Pleuraerguss	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Lungenmetastasen	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Maligner Perikarderguss	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	173	1 (0,6)	168	3 (1,8)
Hemiparese	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Ventrikelblutung	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Krampfanfall	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	173	6 (3,5)	168	7 (4,2)
Proteinurie	173	6 (3,5)	168	2 (1,2)
Akute Nierenschädigung	173	0 (0,0)	168	2 (1,2)
Chronische Nierenerkrankung	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Nierenversagen	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Tubulo-interstitielle Nephritis	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	173	7 (4,0)	168	6 (3,6)
Pneumonitis	173	2 (1,2)	168	1 (0,6)
Akutes Atemnotsyndrom	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Dyspnoe	173	1 (0,6)	168	2 (1,2)
Pneumothorax	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Lungenembolie	173	1 (0,6)	168	1 (0,6)
Lungenblutung	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Hydrothorax	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)

SOC PT	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg		Lenvatinib 18 mg ^a + Everolimus 5 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
Pleuraerguss	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	173	1 (0,6)	168	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	173	0 (0,0)		168
Aortenthrombose	173	0 (0,0)	168	1 (0,6)
Hypertonie	173	0 (0,0)	168	2 (1,2)
a: Patienten mit zwei oder mehr UE mit demselben PT werden für den betreffenden PT nur einmal gezählt. N: Anzahl der Patienten des SAS; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Eisai Inc. 2020c				

Bezüglich der Kategorie „UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle SOC und PT mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-162).

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt CSE aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Gesamtrate CSE	130/173 (75,1)	135/168 (80,4)
Schwere CSE ^a	55/173 (31,8)	72/168 (42,9)
Schwerwiegende CSE	18/173 (10,4)	33/168 (19,6)
a: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 . CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorien Gesamtrate CSE, Schwere CSE und Schwerwiegende CSE sind sowohl die Ergebnisse des Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg (75,1 %, 31,8 % und 10,4 %) als auch des Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg (80,4 %, 42,9 % und 19,6 %) aus Studie 218 vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205 (76,4 %, 37,3 % und 25,5 %) (Tabelle 4-40, Tabelle 4-163).

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CSE	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	3/173 (1,7)	5/168 (3,0)
Herzversagen	2/173 (1,2)	3/168 (1,8)
Fistelbildung	2/173 (1,2)	3/168 (1,8)
Darmperforation	4/173 (2,3)	9/168 (5,4)
Blutung	40/173 (23,1)	34/168 (20,2)
Hypertonie	54/173 (31,2)	61/168 (36,3)
Hypokalzämie	7/173 (4,0)	13/168 (7,7)
Lebertoxizität	25/173 (14,5)	24/168 (14,3)
Hypothyreoidismus	38/173 (22,0)	35/168 (20,8)
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	23/173 (13,3)	27/168 (16,1)
Proteinurie	39/173 (22,5)	61/168 (36,3)
QT-Verlängerung	23/173 (1,2)	5/168 (3,0)
Renale Ereignisse	29/173 (16,8)	35/168 (20,8)
CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodyssäthesie; SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „CSE nach SMQ und SGQ“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle CSE nach SMQ und SGQ mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-164).

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt schwere CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CSE	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	1/173 (0,6)	5/168 (3,0)
Herzversagen	1/173 (0,6)	2/168 (1,2)
Fistelbildung	0/173 (0,0)	2/168 (1,2)
Darmperforation	1/173 (0,6)	8/168 (4,8)
Blutung	3/173 (1,7)	5/168 (3,0)
Hypertonie	20/173 (11,6)	26/168 (15,5)
Hypokalzämie	3/173 (1,7)	5/168 (3,0)
Lebertoxizität	6/173 (3,5)	11/168 (6,5)
Hypothyreoidismus	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	3/173 (1,7)	0/168 (0,0)
Proteinurie	13/173 (7,5)	17/168 (10,1)
QT-Verlängerung	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
Renale Ereignisse	7/173 (4,0)	10/168 (6,0)
Schwere CSE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 . CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodysästhesie; SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „schwere CSE nach SMQ und SGQ“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle schweren CSE nach SMQ und SGQ mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-165).

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende CSE nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CSE	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
	n/N (%)	n/N (%)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	2/173 (1,2)	5/168 (3,0)
Herzversagen	2/173 (1,2)	1/168 (0,6)
Fistelbildung	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
Darmperforation	3/173 (1,7)	7/168 (4,2)
Blutung	3/173 (1,7)	7/168 (4,2)
Hypertonie	1/173 (0,6)	2/168 (1,2)
Hypokalzämie	1/173 (0,6)	0/168 (0,0)
Lebertoxizität	0/173 (0,0)	2/168 (1,2)
Proteinurie	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
Renale Ereignisse	6/173 (3,5)	11/168 (6,5)
CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodyssästhesie; SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2020c		

Bezüglich der Kategorie „schwerwiegende CSE nach SMQ und SGQ“ ist der Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 218 sowohl im Kombinationsarms Lenvatinib 14 mg als auch im Kombinationsarms Lenvatinib 18 mg im Hinblick auf alle schweren CSE nach SMQ und SGQ mit dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus Studie 205 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-166).

Die nachfolgende Tabelle 4-167 stellt die Anzahl der Patienten mit CSE dar, differenziert nach CTCAE-Schweregraden.

Tabelle 4-167: Anzahl der Patienten mit CSE nach Schweregrad nach SMQ und SGQ aus weiteren Untersuchungen (Studie 218) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CSE	CTCAE Schweregrad	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
		n/N (%)	n/N (%)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	1	1/173 (0,6)	0/168 (0,0)
	2	1/173 (0,6)	0/168 (0,0)
	3	1/173 (0,6)	3/168 (1,8)
	4	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	5	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
Herzversagen	1	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	2	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	3	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	4	1/173 (0,6)	0/168 (0,0)
	5	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
Fistelbildung	1	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	2	2/173 (1,2)	1/168 (0,6)
	3	0/173 (0,0)	2/168 (1,2)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
Darmperforation	1	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	2	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
	3	1/173 (0,6)	6/168 (3,6)
	4	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
	5	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
Blutung	1	22/173 (12,7)	21/168 (12,5)
	2	15/173 (8,7)	8/168 (4,8)
	3	2/173 (1,2)	4/168 (2,4)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
Hypertonie	1	7/173 (4,0)	6/168 (3,6)
	2	27/173 (15,6)	29/168 (17,3)
	3	20/173 (11,6)	26/168 (15,5)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
Hypokalzämie	1	2/173 (1,2)	6/168 (3,6)
	2	2/173 (1,2)	2/168 (1,2)
	3	3/173 (1,7)	3/168 (1,8)
	4	0/173 (0,0)	2/168 (1,2)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
Hypothyreoidismus	1	17/173 (9,8)	16/168 (9,5)
	2	21/173 (12,1)	18/168 (10,7)
	3	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	1	16/173 (9,2)	21/168 (12,5)
	2	4/173 (2,3)	6/168 (3,6)
	3	3/173 (1,7)	0/168 (0,0)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)

CSE	CTCAE Schweregrad	Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg
		n/N (%)	n/N (%)
Lebertoxizität	1	16/173 (9,2)	9/168 (5,4)
	2	3/173 (1,7)	4/168 (2,4)
	3	6/173 (3,5)	10/168 (6,0)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
Proteinurie	1	10/173 (5,8)	18/168 (10,7)
	2	16/173 (9,2)	26/168 (15,5)
	3	13/173 (7,5)	16/168 (9,5)
	4	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
QT-Verlängerung	1	1/173 (0,6)	1/168 (0,6)
	2	1/173 (0,6)	3/168 (1,8)
	3	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
	4	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
	5	0/173 (0,0)	0/168 (0,0)
Renale Ereignisse	1	12/173 (6,9)	14/168 (8,3)
	2	10/173 (5,8)	11/168 (6,5)
	3	5/173 (2,9)	5/168 (3,0)
	4	2/173 (1,2)	4/168 (2,4)
	5	0/173 (0,0)	1/168 (0,6)
CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPE: Palmar-plantare Erythrodyssäthese; SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries Eisai Inc. 2020c			

Zusammenfassend ist das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus aus Studie 218 vergleichbar mit dem aus Studie 205. Die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie 218 stützen somit die Ergebnisse aus Studie 205.

4.3.2.3.3.8 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.

Die Studie 218 dient zur Stützung der Ergebnisse der Studie 205. Sie wird nicht unmittelbar zur Nutzenbewertung herangezogen. Aus diesem Grund erfolgten keine Subgruppenanalysen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-168: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
-	-	-	-	-

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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Cabozantinib dargelegt.

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar. Die Wiedereinreichung erfolgt unter Anwendung einer neu festgesetzten ZVT – „Nivolumab oder Cabozantinib“ (G-BA 2020a) – die die bisherige ZVT „Everolimus“, gegenüber welcher der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren einen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus anerkannt hat, ersetzt. Daher werden keine neuen Daten gegenüber der mittlerweile nicht mehr zur Standardbehandlung zählenden vormaligen ZVT im Dossier dargestellt.

Die Studie 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie, in der Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung untersucht wurde. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Lenvatinib und Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, beruht auf der Studie 205. Dies wird auch durch den Stellenwert der Wirkstoffkombination in aktuellen Leitlinien reflektiert, sodass heute eher Lenvatinib in Kombination mit Everolimus eingesetzt werden sollte als Everolimus als Monotherapie.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS realisiert (Allocation Concealment). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Verträglichkeitsendpunkten und den Subgruppenanalysen – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Die Darstellung der Ergebnisse gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Die fehlende Verblindung stellt in dieser onkologischen Studie mit dem patientenrelevanten objektiv erhebbaren Endpunkt Gesamtüberleben keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar. Insbesondere für die beiden patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit, OS und PFS, führt die fehlende Verblindung zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS erfolgte durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren und stellt somit ebenfalls keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar.

Für die Studie METEOR liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317) vor. In den Tragenden Gründen zum 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) wird die Studie METEOR, die vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wird, als geeignet für die Nutzenbewertung beschrieben, da es sich bei der Studie METEOR um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie handelt, in der Cabozantinib gegenüber Everolimus verglichen wurde. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem TKI erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky-Status $\geq 70\%$, entspricht einem ECOG-PS von 0 oder 1). Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen). In die Studie wurden keine Patienten mit einem nicht klarzelligen histologischen Subtyp und mit einer gegen VEGF gerichteten Bevacizumab-Vortherapie eingeschlossen, obwohl diese Eingrenzungen in der Behandlung laut AWG grundsätzlich nicht bestehen. 658 Patienten wurden durch Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cabozantinib (330 Patienten) oder Everolimus (328 Patienten) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der Vortherapien mit einem gegen VEGF gerichteten TKI (1 versus ≥ 2) und nach Anzahl an Risikofaktoren nach MSKCC (0 versus 1 versus 2–3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird vom G-BA als niedrig eingestuft, ebenso wie der Endpunkt Gesamtmortalität. Bei den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität ist aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie 205 und der METEOR Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkompator wurde Everolimus gewählt, da sowohl die Studie 205 als auch die METEOR Studie einen Everolimus Kontrollarm aufweisen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte, offene Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Cabozantinib) auf das fortgeschrittene RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, unter anderem anhand des primären Endpunkts PFS und des Endpunkts OS. In beiden Studien wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung eine Progression hatten. In der Studie 205 musste die gegen VEGF gerichtete Therapie die Erstlinientherapie des Patienten zur Behandlung des inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten RCC sein. In der METEOR Studie konnte die gegen VEGF gerichtete Therapie auch in einer späteren Therapielinie erfolgen. Insgesamt hatten 29 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 30 % der Patienten im Everolimus-Arm mehr als eine gegen VEGF gerichtete Therapie zu Baseline. Da die Anzahl der gegen VEGF gerichteten Therapien eine a priori definierte Subgruppenanalyse in der METEOR Studie ist, wurde diese im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabozantinib entsprechend der Formatvorlage untersucht und dargestellt. Dabei wurde kein endpunktübergreifender Effektmodifikator festgestellt, sodass der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib auf den vollständigen Studienpopulationen der Zulassungsstudien 205 und METEOR basiert. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht. Da einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier RCT, von welchen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit für die Bewertung herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird in der Studie 205 als niedrig eingestuft, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS in der METEOR Studie wird als niedrig eingestuft. Die primäre Analyse des Endpunkts OS erfolgte auf Basis der

ITT-Population. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung für Cabozantinib (A17-56) den Endpunkt OS als insgesamt niedrig verzerrt bewertet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS der Studie 205 ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Gesamtüberleben beschrieben – subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft. Das IQWiG hat den Endpunkt PFS in der Dossierbewertung für Cabozantinib (A17-56) nicht berücksichtigt. Der Hersteller hat das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig bewertet.

Für die Endpunktdimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit für die Studie 205 erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und daher nur ergänzend dargestellt wird. Das IQWiG bewertet die Endpunkte zur Verträglichkeit in der Dossierbewertung für Cabozantinib (A17-56) – anders als der Hersteller – als hoch verzerrt. Als Gründe benennt das IQWiG zum einen die potentielle informative Zensierung auf Grund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und zum andern das offene Studiendesign, das für spezifische UE einen weiteren potentiell verzerrenden Faktor darstellt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und daher nur ergänzend dargestellt wird.

Für die Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse

selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 09.10.2020), einer Recherche in Studienregistern (Stand 22.10.2020) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 15.11.2020) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt, und dass keine Daten aus abgebrochenen Studien und veröffentlichten Volltexten vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus geeignet.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, gegenüber der ZVT Cabozantinib wird basierend auf dem im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

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.

Zusatznutzenableitung für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2019). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib bewertet. Brückenkomparator ist Everolimus. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Verträglichkeit. Für patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Endpunkte aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor.

Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der Hazard Ratios von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib basierend auf der Hauptanalyse zum Datenschnitt vom 31.07.2015 der Studie 205 und zum Datenschnitt vom 02.10.2016 der METEOR Studie analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand des numerischen Vorteils von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS betrachtet. Wie auch schon in Abschnitt 4.3.2.1 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Studien 205 und METEOR kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Abschließend erfolgt die Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich Verträglichkeit; dafür werden die Unterschiede basierend auf den Ergebniszeitanalysen der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte herangezogen.

Mortalität

In der Studie 205 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus beim Wirksamkeitsendpunkt OS. Für die beiden späteren und damit reiferen Datenschnitte (10.12.2014 und 31.07.2015) ergab sich ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von 10 Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von 10 Monaten wurde damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen. Die mediane Überlebenszeit betrug in Studie 205 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus 25,5 Monate. Eine ähnliche mediane Überlebenszeit wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 21,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit für die Kombination Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg wurde bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Allerdings betrug die untere Grenze des 95 %-KI 23,8 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter OS-Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Im adjustierten indirekten Vergleich des Datenschnitts vom 31.07.2015 für Studie 205 und dem Datenschnitt vom 02.10.2016 für die METEOR Studie ergibt sich ein HR von 0,84 (95 %-KI [0,50; 1,43]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, dem sekundären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Morbidität

In Studie 205 konnte für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS gezeigt werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Das mediane PFS lag im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]). Ein ähnliches medianes PFS wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Das mediane PFS gemessen auf Basis der IIR betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus

5 mg 10,9 Monate und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg 13,5 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich für Cabozantinib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Everolimus. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber von Cabozantinib mit einer HR von 0,87 (95 %-KI [0,48; 1,56]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung, dem primären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Daten aus Studie 205 und der METEOR Studie kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit auf Basis der Studie 205 und der METEOR Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus als auch für Cabozantinib Nachteile gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 keine signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib. In den Einzel-UE fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-169: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		Kein Zusatznutzen belegt
OS	HR: 0,84 [0,50; 1,43]	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR: 0,87 [0,48; 1,56]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
SUE	HR: 1,48 [0,79; 2,75]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,76; 2,20]	
Therapieabbruch wegen UE	HR: 2,28 [0,82; 6,32]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
PT Anaemie	HR: 1,90 [0,76; 4,74]	
PT Diarrhoe	HR: 1,01 [0,54; 1,86]	
PT Hypertonie	HR: 0,83 [0,29; 2,41]	
PT Pneumonitis	HR: NE [NE; NE]	Kein geringerer oder größerer Schaden
PT palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	HR: 0,20 [0,03; 1,19]	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR: 0,72 [0,41; 1,25]	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,55 [0,68; 3,53]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,71 [0,45; 1,12]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 1,55 [0,60; 3,98]	
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,00 [0,50; 7,95]	
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,08 [0,23; 18,64]	
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,48 [0,16; 13, 22]	
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus		

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib feststellen.

Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib ergibt sich daher im indirekten Vergleich kein Unterschied. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Es wurden numerische Vorteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim Gesamtüberleben und beim progressionsfreien Überleben, den primären und sekundären Endpunkten der beiden Zulassungsstudien, aufgezeigt.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Cabozantinib somit weder ein quantifizierbarer Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: kein Zusatznutzen.

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 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib liegen gemäß AWG, als Kombinationstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung in Kombination mit Everolimus, keine direkt vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird für die Patientenpopulation gemäß AWG ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Everolimus durchgeführt. Die Everolimus-Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, vorausgesetzt, es ist ein RCT mit der vom G-BA festgelegten ZVT gegen Everolimus verfügbar.

Adjustierter indirekter Vergleich

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur ein geeigneter RCT identifiziert werden, der Cabozantinib gegen Everolimus vergleicht. Die Charakteristika der Studie 205 und METEOR Studie für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-80 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte von Lenvatinib in Kombination mit

Everolimus bzw. Cabozantinib auf die Krankheitsschwere des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, unter anderem anhand des Endpunkts OS und PFS. Dabei schließen sie beide nur Patienten mit vorhergehender, gegen den VEGF gerichtete Behandlung ein.

Die Studien 205 und METEOR sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und unter einander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (Bucher 1997) geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der ZVT Cabozantinib zu treffen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

4.6 Referenzliste

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Albiges L., Powles T., Staehler M. et al. 2019. *Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma*. European urology 76 (2), S. 151–156.
3. American Cancer Society (ACS) 2020. *Survival Rates for Kidney Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, abgerufen am: 11.11.2020.
4. AMIce 2015. *Study Synopsis - Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
5. Anonymous 2016a. *Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1479*. The Lancet Oncology 17 (7), S. e270.
6. Anonymous 2016b. *Correction to Lancet Oncol 2016; 17: 995, 1002*. The Lancet Oncology 17 (7), S. e270.
7. Anonymous 2018. *Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1473–82*. The Lancet Oncology 19 (10), S. e509.
8. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib"*. Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
9. Bayer Vital GmbH 2019. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand September 2019*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/e4dfc1e5-5dba-4cfa-a505-51855e9ba950.pdf>, abgerufen am: 11.11.2020.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (Opdivo®): Modul 3 D - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1443/2016-04-29_Modul3D_Nivolumab.pdf, abgerufen am: 02.08.2016.
11. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.

12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2011. *Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>, abgerufen am: 11.11.2020.
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 11.11.2020.
14. Cella D., Escudier B., Tannir N. M. et al. 2018. *Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 36 (8), S. 757–764.
15. Cella D., Grünwald V., Nathan P. et al. 2016. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 17 (7), S. 994–1003.
16. Cella D., Li J. Z., Cappelleri J. C. et al. 2008. *Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (22), S. 3763–3769.
17. Cella D., Michaelson M. D., Bushmakin A. G. et al. 2010. *Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis*. *British Journal of Cancer* 102 (4), S. 658–664.
18. Cella D., Yount S., Brucker P. S. et al. 2007. *Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 10 (4), S. 285–293.
19. Choueiri T. K., Escudier B. J., Powles T. et al. 2015. *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *The New England journal of medicine* 373 (19), S. 1814–1823.
20. clinicaltrials.gov 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (METEOR): NCT01865747*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865747>, abgerufen am: 11.11.2020.
21. clinicaltrials.gov 2019. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: 2010-019484-10 / NCT01136733*. E7080-G000-205. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136733>, abgerufen am: 11.11.2020.
22. clinicaltrials.gov 2020. *Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025): NCT01668784*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784>, abgerufen am: 11.11.2020.

23. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.
24. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 353 (23), S. 2477–2490.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland: 2011 - 2018, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf_amnog_2019_210x297.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
26. Donskov F., Motzer R. J., Voog E. et al. 2020. *Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 126, S. 1–10.
27. Eisai GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lenvatinib (Kispilyx®)*. Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1681/2016-09-29_Modul4A_Lenvatinib.pdf, abgerufen am: 04.11.2020.
28. Eisai GmbH 2020. *Fachinformation Kispilyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 09.12.2020.
29. Eisai Inc. 2015a. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
30. Eisai Inc. 2015b. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205 Supplement Retrospective Independent Imaging Review (IIR)*. Data on file.
31. Eisai Inc. 2016. *Zusatzanalysen zur Studie 205*. Data on file.
32. Eisai Inc. 2019a. *Clinical Study Report Addendum of E7080-G000-205*. Data on File.
33. Eisai Inc. 2019b. *Studienprotokoll der Studie E7080-G000-218*. Data on file.
34. Eisai Inc. 2020a. *Summary of ongoing, completed, or discontinued efficacy and safety clinical studies with lenvatinib*. Data on file.
35. Eisai Inc. 2020b. *Zusatzanalysen zur Studie 205*. Data on file.
36. Eisai Inc. 2020c. *Zusatzanalysen zur Studie 218*. Data on file.
37. Eisai Inc. 2020d. *HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES STUDY REPORT*. Data on file.
38. Eisai Inc. 2020e. *Studienbericht der Studie E7080-G000-218*. Data on file.
39. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. Response assessment in solid tumours (RECIST): Version 1.1 and supporting papers 45 (2), S. 228–247.

40. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 30 (5), S. 706–720.
41. Escudier B., Powles T., Motzer R. J. et al. 2018. *Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 36 (8), S. 765–772.
42. Escudier B., Sharma P., McDermott D. F. et al. 2017. *CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma*. *European urology* 72 (6), S. 962–971.
43. EU-CTR 0000a. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: 2013-001010-14*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14, abgerufen am: 11.11.2020.
44. EU-CTR 0000b. *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 Ther...: 2011-005132-26*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005132-26, abgerufen am: 11.11.2020.
45. EU-CTR 0000c. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar...: 2010-019484-10*. E7080-G000-205. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 11.11.2020.
46. European Association of Urology (EAU), Ljungberg B., Albiges L. et al. 2020. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2020V3-1.pdf>, abgerufen am: 10.12.2020.
47. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
48. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
49. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.

50. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment report: Kispilyx: International non-proprietary name: lenvatinib*. Procedure No. EMEA/H/C/004224/0000. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kispilyx-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
51. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Clinical reports for OPDIVO - Extension of indication*.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum 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 - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3398/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib_Aenderung_2014-05-15-D-108_TrG.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
53. 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *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)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3278/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum 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)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4917/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_TrG.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-091 des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach anti-VEGF Therapie*. Data on file.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung: In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.12.2020 B3, in Kraft getreten am 2. Dezember 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.
58. Giesinger J. M., Kieffer J. M., Fayers P. M. et al. 2016. *Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust*. Journal of Clinical Epidemiology 69, S. 79–88.

59. Glen H., Puente J., Heng D. Y. C. et al. 2018. *A phase 2 trial of lenvatinib 18 mg versus 14 mg once daily (QD) in combination with everolimus (5 mg QD) in renal cell carcinoma (RCC) after 1 prior VEGF-targeted treatment*. Journal of Clinical Oncology 36 (6_suppl), S. TPS707-TPS707.
60. Heng D. Y. C., Xie W., Regan M. M. et al. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. Journal of Clinical Oncology 27 (34), S. 5794–5799.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1*. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016a. *Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 28.12.2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016b. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 28.07.2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-317.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 11.11.2020.

68. Ipsen Pharma GmbH 2017. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cabozantinib (Cabometyx®)*. Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1730/2016-10-28_Modul4A_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
69. Leitlinienprogramm Onkologie der AMWF, DKG, DKG (LLP Onkologie) 2017. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf, abgerufen am: 06.05.2020.
70. Leitlinienprogramm Onkologie der AMWF, DKG, DKG (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0*. AWMF Registernummer: 043/017OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
71. Medac 2020. *Fachinformation Adrimedac® 2mg/ml Infusionslösung: Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2020.
72. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S. e1-e37.
73. Motzer R. J. 2015a. *Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (8), S. 512–513.
74. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. Clinical Cancer Research 10 (Supplement), S. 6302s-6303s.
75. Motzer R. J., Escudier B., George S. et al. 2020. *Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial*. Cancer 2020, S. 4156–4167.
76. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncology 16 (15), S. 1473–1482.
77. Motzer R. J., Hutson T. E., Ren M. et al. 2016. *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Lancet Oncology 17 (1), S. e4-e5.
78. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *NCCN Guidelines Kidney Cancer: Version 2.2020*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.

79. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance*. AJR American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
80. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
81. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
82. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes 5, S. 70.
83. Pickard A. S., Ray S., Ganguli A. et al. 2012. *Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (2), S. 305–311.
84. Powles T., Motzer R. J., Escudier B. et al. 2018. *Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma*. British Journal of Cancer 119 (6), S. 663–669.
85. Rothrock N. E., Jensen S. E., Beaumont J. L. et al. 2013. *Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 16 (5), S. 789–796.
86. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMC Medicine 8 (18), S. e1–9.
87. Tannir N. M., Powles T., Escudier B. et al. 2020. *Clinical Outcomes by Nephrectomy Status In METEOR, A Randomized Phase 3 Trial of Cabozantinib Versus Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma*. Kidney Cancer 4 (1), S. 29–39.
88. Tumorregister München (TRM) 2020. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 11.11.2020.
89. WHO ICTRP 2016. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: 2010-019484-10 / NCT01136733*. E7080-G000-205. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733>, abgerufen am: 11.11.2020.
90. WHO ICTRP 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01865747*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747>, abgerufen am: 22.10.2020.

91. WHO ICTRP 2019. *Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced Or Metastatic Clear-cell RCC: 2011-005132-26*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005132-26-IE>, abgerufen am: 05.11.2020.
92. WHO ICTRP 2020a. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: DRKS00005393*. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393>, abgerufen am: 11.11.2020.
93. WHO ICTRP 2020b. *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 (ONO-4538-03/CA209025): JPRN-JapicCTI-122014*. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122014>, abgerufen am: 11.11.2020.
94. Wong S. S.L., Wilszynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
95. Yang S., Souza P. de, Alemao E. et al. 2010. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha*. British Journal of Cancer 102 (10), S. 1456–1460.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		1946 to October 06, 2020
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	74908
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor*).af.	110516
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1452
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	154
5	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	865
6	rcc.af.	17388
7	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	924
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	115105
Intervention		
9	lenvatinib*.af.	943
10	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	67
11	lenvatinib mesylat*.af.	6
12	lenvatinib mesilat*.af.	2
13	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1
14	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
15	Kispplx*.af.	1
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	959

Studientyp		
17	randomized controlled trial.pt.	514593
18	randomized.mp.	892391
19	randomised.mp.	111245
20	random.mp.	395388
21	placebo.mp.	226352
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	1321653
23	8 and 16 and 22	26
24	limit 23 to (english or german)	26

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		1974 to 2020 October 08>
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	(72426)
2	exp kidney tumor/	(130702)
3	exp kidney cancer/	(110041)
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(154153)
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(1117)
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(95)
7	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(1161)
8	rcc.af.	(27759)
9	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(4781)
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	(169596)
Intervention		
11	lenvatinib*.af.	(2549)
12	exp lenvatinib/	(2431)
13	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	(285)
14	lenvatinib mesylat*.af.	(12)
15	lenvatinib mesilat*.af.	(20)

16	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	(4)
17	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	(0)
18	Kispplx*.af.	(5)
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	(2598)
Studientyp		
20	placebo*.mp.	(460345)
21	random*.tw.	(1582993)
22	double-blind*.tw.	(212966)
23	20 or 21 or 22	(1839434)
24	10 and 19 and 23	(138)
25	limit 24 to (english or german)	(137)

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		September 2020
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	(949)
2	exp kidney neoplasms/	(1194)
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(4796)
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(6)
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(0)
6	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(11)
7	rcc.af.	(1261)
8	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(17)
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	(4966)
Intervention		
10	lenvatinib*.af.	(288)
11	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	(71)
12	lenvatinib mesylat*.af.	(1)
13	lenvatinib mesilat*.af.	(8)
14	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	(0)
15	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	(0)
16	Kispplx*.af.	(2)
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	(292)
18	9 and 17	(43)

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Cabozantinib**

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		1946 to October 06, 2020
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	(74908)
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor*)) .af.	(110516)
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*) .af.	(1452)
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*) .af.	(154)
5	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*) .af.	(865)
6	rcc.af.	(17388)
7	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*) .af.	(924)
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	(115105)
Studientyp		
9	randomized controlled trial.pt.	(514593)
10	randomized.mp.	(892391)
11	randomised.mp.	(111245)
12	random.mp.	(395388)
13	placebo.mp.	(226352)
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	(1321653)
Intervention		
15	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).af.	(1069)
16	cabometyx.af.	(14)
17	(BMS907351 or BMS-907351 or BMS 907351).af.	(5)
18	849217-68-1.af.	(1)
19	15 or 16 or 17 or 18	(1070)
20	8 and 14 and 19	(78)
21	limit 20 to (english or german)	(77)

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		1974 to 2020 October 08
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	(72426)
2	exp kidney tumor/	(130702)
3	exp kidney cancer/	(110041)
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(154153)
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(1117)
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(95)
7	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(1161)
8	rcc.af.	(27759)
9	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(4781)
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	(169596)
Studientyp		
11	placebo*.mp.	(460345)
12	random*.tw.	(1582993)
13	double-blind*.tw.	(212966)
14	11 or 12 or 13	(1839434)
Intervention		
15	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).af.	(4112)
16	exp cabozantinib/	(3723)
17	cabometyx.af.	(77)
18	(BMS907351 or BMS-907351 or BMS 907351).af.	(51)
19	849217-68-1.af.	(3409)
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	(4113)
21	10 and 14 and 20	(344)
22	limit 21 to (english or german)	(343)

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.10.2020
Zeitsegment		September 2020
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	(949)
2	exp kidney neoplasms/	(1194)
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(4796)
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(6)
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(0)
6	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(11)
7	rcc.af.	(1261)
8	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(17)
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	(4966)
Intervention		
10	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).af.	(352)
11	cabometyx.af.	(5)
12	(BMS907351 or BMS-907351 or BMS 907351).af.	(2)
13	849217-68-1.af.	(2)
14	10 or 11 or 12 or 13	(352)
15	9 and 14	(135)

Nivolumab

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		95.11.2020
Zeitsegment		1946 to November 03, 2020
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	(75105)
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor*).af.	(106035)
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(1449)
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(151)
5	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(805)
6	rcc.af.	(15958)
7	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(827)
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	(110483)
Studientyp		
9	randomized controlled trial.pt.	(516343)
10	randomized.mp.	(865586)
11	randomised.mp.	(108037)
12	random.mp.	(383138)
13	placebo.mp.	(219189)
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	(1277616)
Intervention		
15	nivolumab*.af.	(5650)
16	exp nivolumab/	(2676)
17	BMS-936558.af.	(24)
18	ONO-4538.af.	(17)
19	MDX-1106.af.	(5)
20	opdivo.af.	(66)
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(5660)
22	8 and 14 and 21	(113)
23	limit 22 to (english or german)	(113)

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		05.11.2020
Zeitsegment		1974 to 2020 November 04
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	(73034)
2	exp kidney tumor/	(131753)
3	exp kidney cancer/	(110974)
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(155466)
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(1120)
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(96)
7	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(1174)
8	rcc.af.	(28040)
9	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(4829)
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	(171036)
Studientyp		
11	placebo*.mp.	(464241)
12	random*.tw.	(1600284)
13	double-blind*.tw.	(214908)
14	11 or 12 or 13	(1858352)
Intervention		
15	nivolumab*.af.	(19986)
16	exp nivolumab/	(19001)
17	BMS-936558.af.	(498)
18	ONO-4538.af.	(230)
19	MDX-1106.af.	(327)
20	opdivo.af.	(705)
21	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(20091)
22	10 and 14 and 21	(590)
23	limit 22 to (english or german)	(589)

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		05.11.2020
Zeitsegment		October 2020
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	(952)
2	exp kidney neoplasms/	(1198)
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	(4862)
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	(6)
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	(0)
6	(chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	(11)
7	rcc.af.	(1282)
8	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	(17)
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	(5034)
Intervention		
10	nivolumab*.af.	(1911)
11	BMS-936558.af.	(136)
12	ONO-4538.af.	(69)
13	MDX-1106.af.	(18)
14	opdivo.af.	(92)
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	(1920)
16	9 and 15	(332)

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR RCC [Other terms] AND Lenvatinib OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR Kisplyx [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Renal+Cell+Carcinoma+OR+RCC&intr=Lenvatinib+OR+E7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22E-7080%22+OR+%22Lenvatinib+mesilat%22+OR+Kisplyx
Treffer	15

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lenvatinib AND Renal Cell Carcinoma OR Lenvatinib AND Kidney cancer OR Lenvatinib AND RCC OR E7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E7080 AND Kidney cancer OR E7080 AND RCC OR E 7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E 7080 AND Kidney cancer OR E 7080 AND RCC OR E-7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E-7080 AND Kidney cancer OR E-7080 AND RCC OR Kisplyx AND Renal Cell Carcinoma OR Kisplyx AND Kidney cancer OR Kisplyx AND RCC
Treffer	20 Studien (41 Einträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lenvatinib OR E7080 OR E-7080 OR "E 7080" OR Kisplyx
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Lenvatinib+OR+E7080+OR+E-7080+OR+%22E+7080%22+OR+Kisplyx
Treffer	46

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR RCC [Other terms] AND Cabozantinib OR XL184 OR "XL 184" OR "XL-184" OR Cabometyx [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Renal+Cell+Carcinoma+OR+RCC&intr=Cabozantinib+OR+XL184+OR+%22XL+184%22+OR+%22XL-184%22+OR+Cabometyx
Treffer	53

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Cabozantinib AND Renal Cell Carcinoma OR Cabozantinib AND Kidney cancer OR Cabozantinib AND RCC OR XL184 AND Renal Cell Carcinoma OR XL184 AND Kidney cancer OR XL184 AND RCC OR XL 184 AND Renal Cell Carcinoma OR XL 184 AND Kidney cancer OR XL 184 AND RCC OR XL-184 AND Renal Cell Carcinoma OR XL-184 AND Kidney cancer OR XL-184 AND RCC OR Cabometyx AND Renal Cell Carcinoma OR Cabometyx AND Kidney cancer OR Cabometyx AND RCC
Treffer	62 Studien (97 Einträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	22.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Cabozantinib OR XL184 OR XL-184 OR "XL 184" OR Cabometyx
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Cabozantinib+OR+XL184+OR+XL-184+OR+%22XL+184%22+OR+Cabometyx
Treffer	44

Nivolumab

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.11.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR RCC [Other terms] AND Nivolumab OR “BMS-936558” OR “MDX-1106” OR “ONO-4538” OR Opdivo [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?term=Renal+Cell+Carcinoma+OR+RCC&cond=Nivolumab+OR+%E2%80%9CBMS-936558%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CMDX-1106%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CONO-4538%E2%80%9D+OR+Opdivo
Treffer	118

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.11.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Nivolumab AND Renal Cell Carcinoma OR Nivolumab AND Kidney cancer OR Nivolumab AND RCC OR BMS-936558 AND Renal Cell Carcinoma OR BMS-936558 AND Kidney cancer OR BMS-936558 AND RCC OR MDX-1106 AND Renal Cell Carcinoma OR MDX-1106 AND Kidney cancer OR MDX-1106 AND RCC OR ONO-4538 AND Renal Cell Carcinoma OR ONO-4538 AND Kidney cancer OR ONO-4538 AND RCC OR Opdivo AND Renal Cell Carcinoma OR Opdivo AND Kidney cancer OR Opdivo AND RCC
Treffer	162 Studien (253 Einträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.11.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Nivolumab OR "BMS-936558" OR "MDX-1106" OR "ONO-4538" OR Opdivo
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Nivolumab+OR+%E2%80%9CBMS-936558%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CMDX-1106%E2%80%9D+OR+%22+ONO-4538%22+OR+Opdivo
Treffer	314

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und ZVT Cabozantinib oder Nivolumab:

1. Lee C.-H., Motzer R.J., Glen H., Michaelson M.D., Larkin J., Minoshima Y., Kanekiyo M., Dairiki R., Sachdev P., Dutcus C.E., Funahashi Y., Voss M.H.. *Correlative analyses of serum biomarkers and efficacy outcomes in the randomized phase II trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), or LEN+EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 29 (Supplement 8) (pp viii23), 2018. Date of Publication: 01 Oct 2018.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

2. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T., Meier G., Misurski D., Guo M.. *Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: Lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma*. *PLoS ONE*. 14 (3) (no pagination), 2019. Article Number: e0212899. Date of Publication: March 2019.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

3. Anonymous. *Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1473-82 (The Lancet Oncology (2015) 16(15) (1473-1482), (S1470204515002909) (10.1016/S1470-2045(15)00290-9))*. *The Lancet Oncology*. 19 (10) (pp e509), 2018. Date of Publication: October 2018.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

4. De Lartigue J.. *Expanding treatment options and ongoing challenges for urologic cancers*. *Journal of Community and Supportive Oncology*. 14 (10) (pp 434-439), 2016. Date of Publication: October 2016.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

5. Anonymous. *Erratum: Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1479 (The Lancet Oncology (2015) 16(15) (1473-1482) (S1470204515002909) (10.1016/S1470-2045(15)00290-9))*. *The Lancet Oncology*. 17 (7) (pp e270), 2016. Date of Publication: 01 Jul 2016.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

6. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H., Michaelson M.D., Molina A., Eisen T., Jassem J., Zolnieriek J., Maroto J.P., Mellado B., Melichar B., Tomasek J., Kremer A., Kim H.-J., Wood K., Dutcus C., Larkin J.. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. The Lancet Oncology. 16 (15) (pp 1473-1482), 2015. Date of Publication: 2015.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

7. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M., Dutcus C., Larkin J.. *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. The lancet. Oncology. 17(1):e4-5, 2016.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

8. Anonymous. *Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 13(8):512-3, 2015 Aug.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

9. Glen H., Puente J., Heng D.Y.C., Rha S.Y., Li D., Stepan D.E., Dutcus C.E., Pal S.K.. *A phase 2 trial of lenvatinib 18 mg versus 14 mg once daily (QD) in combination with everolimus (5 mg QD) in renal cell carcinoma (RCC) after 1 prior VEGF-targeted treatment*. Journal of clinical oncology. 36(6):2018.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Komerator Everolimus:

1. Lee C.-H., Motzer R.J., Glen H., Michaelson M.D., Larkin J., Minoshima Y., Kanekiyo M., Dairiki R., Sachdev P., Dutcus C.E., Funahashi Y., Voss M.H.. *Correlative analyses of serum biomarkers and efficacy outcomes in the randomized phase II trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), or LEN+EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 29 (Supplement 8) (pp viii23), 2018. Date of Publication: 01 Oct 2018.

Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

2. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T., Meier G., Misurski D., Guo M.. *Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: Lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma*. PLoS ONE. 14 (3) (no pagination), 2019. Article Number: e0212899. Date of Publication: March 2019.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

3. De Lartigue J.. *Expanding treatment options and ongoing challenges for urologic cancers*. Journal of Community and Supportive Oncology. 14 (10) (pp 434-439), 2016. Date

of Publication: October 2016.

Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund der bibliografischen Literaturrecherche zu ZVT Cabozantinib und Brückenkomparator Everolimus:

1. Motzer R.J., Escudier B., Powles T., Scheffold C., Choueiri T.K.. *Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma*. British Journal of Cancer. 118 (9) (pp 1176-1178), 2018. Date of Publication: 01 May 2018. Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund der bibliografischen Literaturrecherche zu ZVT Nivolumab und Brückenkomparator Everolimus:

1. Motzer R.J., Tykodi S.S., Escudier B., Oudard S., Hammers H.J., McDermott D.F., George S., Castellano D., Choueiri T.K., Alva A.S., Richardet M.E., Plimack E.R., Srinivas S., Procopio G., Donskov F., Gurney H., Tomita Y., McHenry M.B., Saggi S.S., Tannir N.M.. *Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC)*. Journal of Clinical Oncology. Conference: 2020 Genitourinary Cancers Symposium. United States. 38 (6 Supplement) (no pagination), 2020. Date of Publication: 2020. Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp
2. Escudier B.J., Motzer R.J., Sharma P., Wagstaff J., Plimack E.R., Hammers H.J., Donskov F., Gurney H., Sosman J.A., Zalewski P., Harmenberg U., McDermott D.F., Choueiri T.K., Richardet M.E., Tomita Y., Ravaud A., Doan J., Zhao H., Hardy H., George S.. *Treatment beyond progression with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study*. Journal of Clinical Oncology. Conference: 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2016. United States. 34 (Supplement 15) (no pagination), 2016. Date of Publication: May 2016. Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp

3. Motzer R.J., Sharma P., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D.E., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gaurer T.C., Ueda T., Zhao H., Waxman I.M., Escudier B.. *CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC)*. Journal of Clinical Oncology. Conference: 2016 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco,

CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 34 (2 SUPPL. 1) (no pagination), 2016. Date of Publication: 10 Jan 2016.

Ausschlussgrund: A8 – Publikationstyp

4. NCT01668784. *Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025)*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668784>. 2012.

Ausschlussgrund: A8 – Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und ZVT Cabozantinib oder Nivolumab:

1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-205. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096 / 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
4. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: 6482-011 MK-6482-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non*

Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease: NCT02915783. Studiennummer des Sponsors: E7080-M001-221. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: CMN-001-1. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203901>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

7. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: 201710801. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

9. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial): NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: 202003148. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307 KEYNOTE-581. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

11. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-066. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

12. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT03006887*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-115 KEYNOTE 523. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
13. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001): NCT03564691 / 2019-003164-53*. Studiennummer des Sponsors: 4830-001 MK-4830-001. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564691>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
14. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
15. ClinicalTrialsGOV 2020. *UPCC 36315 A Phase II Study Of Everolimus (RAD001) And Lenvatinib (E7080) In Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed on Lenvatinib Alone: NCT03139747*. Studiennummer des Sponsors: UPCC 36315. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139747>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
16. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
17. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005): 2018-003747-37*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-005. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
18. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular: 2012-002992-33*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

19. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A: 2017-004387-35*. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-775/E7080-G000-309. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

20. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

21. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl: 2018-002518-10*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-004. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

22. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 m: 2014-005199-27*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2 Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Ifosfamide and Etoposide versus Ifosfamide and Etoposide in Children, Adoles: 2019-003696-19*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-230. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003696-19, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or*

Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment: 2016-000916-14.

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of CS1003 in Combination with Lenvatinib Compared to Placebo in Combination with Lenvatinib as First: 2019-003337-41.*

Studiennummer des Sponsors: CS1003-305. CStone Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003337-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv: 2018-000390-67.*

Studiennummer des Sponsors: ACT15377. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT): 2017-003134-85.*

Studiennummer des Sponsors: MK-3475-495. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors: 2020-000157-27.*

Studiennummer des Sponsors: INCB86550-203. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi: 2019-002345-37.*

Studiennummer des Sponsors: MK7902-012. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-: 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-001. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in: 2018-002520-16*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-003. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as Firs: 2018-003824-35*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-006. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea: 2018-003791-12*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-008. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

34. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab and: 2019-003717-34*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-010. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003717-34, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

35. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w: 2018-003794-98*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-007. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of

Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

36. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-311*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

37. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line: 2018-003752-21*. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

38. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of CAbozantinib for Patients with HepatocellUlaR CarcinOma (HCC) Refractory to LenvAtinib Treatment: 2019-004728-39*. Studiennummer des Sponsors: *AURORA*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

39. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous: 2011-002347-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-703*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

40. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 neuroendocrine neoplasms of pancreatic and extrapancreatic origin: 2015-001467-39*. Studiennummer des Sponsors: *GETNE1509*. GETNE (Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

41. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with compensated liver cirrhosis: 2020-000775-20*. Studiennummer des Sponsors: *CaboRISE*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

42. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib for hepatocellular carcinoma patients intolerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafenib. (ACTION trial): 2019-004991-20*. Studiennummer des Sponsors: *ACTION*.

Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004991-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma: 2019-000252-34*.

Studiennummer des Sponsors: *CA2099DW*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000252-34, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar: 2010-019484-10*.

Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multi-center, roll-over study to assess long term safety of lenvatinib monotherapy or lenvatinib combination regimen or comparator treatment arm to cancer patients in Eisai sponsored: 2017-003668-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-604*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003668-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003668-11)

11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14)

search/search?query=eudract_number:2010-019526-14, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy: 2009-016858-41*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-204. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41)

search/search?query=eudract_number:2009-016858-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Plati: 2009-016050-41*.

Studiennummer des Sponsors: E7080-701. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-41)
41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma: 2009-016049-24*. Studiennummer des

Sponsors: E7080-702. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24)
24, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Phase 2 Basket Study to Evaluate the Antitumor Activity and Safety of Lenvatinib in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Malignancies: 2019-004441-33*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-013(E7080-G000-231). Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004441-33)
004441-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies: 2016-000461-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-627. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-

23, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *Enhancing Radioiodine Incorporation into Radio Iodine Refractory Thyroid Cancers with MAPK Inhibition: A single center pilot study*: 2016-002941-49. Studiennummer des Sponsors: *ERRITI*. University Hospital Essen (Anstalt des öffentlichen Rechts) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002941-49, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC)*: 2018-001480-23. Studiennummer des Sponsors: *IMMUNIB*. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *LENVAGIST - A multicentre, comparative, placebo-controlled, double-blinded, phase II study of the efficacy of lenvatinib in patients with locally advanced or metastatic GIST after failure of imati*: 2018-004332-30. Studiennummer des Sponsors: *ET18-291*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004332-30, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies and Young Adults with Osteosarcoma*: 2013-005534-38. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-207*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemot*: 2019-000569-19. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-009*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000569-19, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475)* Ver: 2018-002983-26. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-002*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of

Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified: 2007-005933-12*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-201*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A: 2015-004398-33*. Studiennummer des Sponsors: *M15DRU*. Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *This is an Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): 2015-001929-17*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M000-213*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001929-17, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

62. WHO ICTRP 2016. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

63. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

64. WHO ICTRP 2018. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking*

place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are receiving everolimus alone: 2010-019484-10. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-205. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

65. WHO ICTRP 2018. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478.* Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

66. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg: 2016-002778-11.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-CZ>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

67. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (previously Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg QD) when it is given in Combination with Everolimus (5 mg once a day) in patients with Renal cancer that have already had one VEGF-Targeted Treatment: 2016-002778-11.* Studiennummer des Sponsors: -CZ E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-NL>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

68. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-173807. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

69. WHO ICTRP 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-152922. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

70. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease: NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M001-221. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915783>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

71. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg QD) when it is given in Combination with Everolimus (5 mg once a day) in patients with Renal cancer that have already had one VEGF-Targeted Treatment: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: -CZ E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-GB>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

72. WHO ICTRP 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: 6482-011 MK-6482-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

73. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: CMN-001-1. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

74. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: 201710801. Yousef Zakharia (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

75. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-01064 P30CA138292 STUDY00000009 Winship4955-20. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350>, abgerufen am:

22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

76. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial): NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: 202003148. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

77. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307 KEYNOTE-581. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

78. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-066. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

79. WHO ICTRP 2020. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096 / 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

80. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial: NCT03878524*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-02743 P30CA069533 STUDY00015588. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

81. WHO ICTRP 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173560>, abgerufen am:

22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Komparator Everolimus:

1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096 / 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

3. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: 6482-011 MK-6482-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

4. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease: NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M001-221. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

5. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: CMN-001-1. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203901>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: 201710801. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

7. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial): NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307 KEYNOTE-581*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
11. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT03006887*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-115 KEYNOTE 523*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
12. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001): NCT03564691 / 2019-003164-53*. Studiennummer des Sponsors: *4830-001 MK-4830-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564691>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.
13. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

14. ClinicalTrialsGOV 2020. *UPCC 36315 A Phase II Study Of Everolimus (RAD001) And Lenvatinib (E7080) In Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed on Lenvatinib Alone: NCT03139747*. Studiennummer des Sponsors: UPCC 36315. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139747>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

15. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

16. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005): 2018-003747-37*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-005. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

17. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular: 2012-002992-33*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

18. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A: 2017-004387-35*. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-775/E7080-G000-309. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

19. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

20. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl: 2018-002518-10.*

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-004. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

21. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 m: 2014-005199-27.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

22. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2 Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Ifosfamide and Etoposide versus Ifosfamide and Etoposide in Children, Adoles: 2019-003696-19.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-230. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003696-19, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment: 2016-000916-14.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of CS1003 in Combination with Lenvatinib Compared to Placebo in Combination with Lenvatinib as First: 2019-003337-41.*

Studiennummer des Sponsors: CS1003-305. CStone Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003337-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv: 2018-000390-67.*

Studiennummer des Sponsors: ACT15377. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2018-000390-67, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT): 2017-003134-85.* Studiennummer des Sponsors: MK-3475-495. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors: 2020-000157-27.* Studiennummer des Sponsors: INCB86550-203. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi: 2019-002345-37.* Studiennummer des Sponsors: MK7902-012. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-: 2018-003009-24.* Studiennummer des Sponsors: MK-7902-001. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in: 2018-002520-16.* Studiennummer des Sponsors: MK-7902-003. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab*

(MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First: 2018-003824-35.

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-006. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated: 2018-003791-12.* Studiennummer des Sponsors: MK-7902-008. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab and: 2019-003717-34.*

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-010. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003717-34, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

34. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w: 2018-003794-98.*

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-007. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

35. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21.*

Studiennummer des Sponsors: XL184-311. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

36. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line: 2018-003752-21.*

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-011. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21

21, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

37. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of CAbozantinib for Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Refractory to Lenvatinib Treatment: 2019-004728-39*. Studiennummer des Sponsors: AURORA. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

38. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous: 2011-002347-10*.

Studiennummer des Sponsors: E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

39. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 neuroendocrine neoplasms of pancreatic and extrapancreatic origin: 2015-001467-39*. Studiennummer des Sponsors: GETNE1509.

GETNE (Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

40. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with compensated liver cirrhosis: 2020-000775-20*. Studiennummer des Sponsors: CaboRISE.

Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

41. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of Cabozantinib for hepatocellular carcinoma patients intolerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafenib. (ACTION trial): 2019-004991-20*. Studiennummer des Sponsors: ACTION.

Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004991-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

42. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-*

Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma: 2019-000252-34. Studiennummer des Sponsors: CA2099DW. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000252-34, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg; 2016-002778-11.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multi-center, roll-over study to assess long term safety of lenvatinib monotherapy or lenvatinib combination regimen or comparator treatment arm to cancer patients in Eisai sponsored: 2017-003668-11.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-604. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003668-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy: 2009-016858-41.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-204. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Plati: 2009-016050-41.* Studiennummer des Sponsors: E7080-701. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma: 2009-016049-24*. Studiennummer des Sponsors: E7080-702. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Phase 2 Basket Study to Evaluate the Antitumor Activity and Safety of Lenvatinib in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Malignancies: 2019-004441-33*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-013(E7080-G000-231). Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004441-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies: 2016-000461-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-627. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *Enhancing Radioiodine Incorporation into Radio Iodine Refractory Thyroid Cancers with MAPK Inhibition: A single center pilot study: 2016-002941-49*. Studiennummer des Sponsors: ERRITI. University Hospital Essen (Anstalt des öffentlichen Rechts) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002941-49, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC): 2018-001480-23*. Studiennummer des Sponsors: IMMUNIB. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *LENVAGIST - A multicentre, comparative, placebo-controlled, double-blinded, phase II study of the efficacy of lenvatinib in patients with locally advanced or metastatic GIST after failure of imati: 2018-004332-30*. Studiennummer des Sponsors: ET18-291. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004332-30, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies and Young Adults with Osteosarcoma: 2013-005534-38*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemot: 2019-000569-19*.

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-009. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000569-19, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver: 2018-002983-26*.

Studiennummer des Sponsors: MK-7902-002. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified: 2007-005933-12*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-201. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A: 2015-004398-33*.

Studiennummer des Sponsors: M15DRU. Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *This is an Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): 2015-001929-17*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M000-213. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001929-17, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

60. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

61. WHO ICTRP 2018. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are receiving everolimus alone: 2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-205. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

62. WHO ICTRP 2018. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

63. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-CZ>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

64. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (previously Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg QD) when it is given in Combination with Everolimus (5 mg once a day) in patients with Renal cancer that have already had one VEGF-Targeted Treatment: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: -CZ E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-NL>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

65. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-173807. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807>, abgerufen

am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

66. WHO ICTRP 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-152922. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

67. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease: NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M001-221. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915783>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

68. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg QD) when it is given in Combination with Everolimus (5 mg once a day) in patients with Renal cancer that have already had one VEGF-Targeted Treatment: 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: -CZ E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-GB>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

69. WHO ICTRP 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: 6482-011 MK-6482-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

70. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: CMN-001-1. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

71. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: 201710801. Yousef Zakharia (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373>,
abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

72. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-01064 P30CA138292 STUDY00000009 Winship4955-20. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

73. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial): NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: 202003148. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

74. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307 KEYNOTE-581. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

75. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-066. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

76. WHO ICTRP 2020. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096 / 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

77. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial: NCT03878524*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-02743 P30CA069533 STUDY00015588. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524>,
abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

78. WHO ICTRP 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173560>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit ZVT Cabozantinib und Brückenkomparator Everolimus

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*.

Studiennummer des Sponsors: XL184-008. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK: NCT03696407 / 2018-002127-42*. Studiennummer des Sponsors: A-GB-60000-017. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696407>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

3. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681 / 2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: - . Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

4. ClinicalTrialsGOV 2019. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB): NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: ANZUP1802. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685448>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

5. ClinicalTrialsGOV 2019. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a*

Retrospective, Non-interventional Study: NCT04147143. Studiennummer des Sponsors: CaboCHECK. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147143>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

6. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts: NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: A-FR-60000-006. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744585>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

7. ClinicalTrialsGOV 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*.

Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

8. ClinicalTrialsGOV 2019. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer: NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: IRB00110583 NCI-2019-02253 Winship4643-19. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022343>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

9. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: PT2385-101 MK3795-001. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

10. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors:

Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

11. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment: NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors:

WO41994. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338269>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

12. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase*

Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03729245. Studiennummer des Sponsors: 17-214-09 CA045002. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

13. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231 / 2020-002075-35.* Studiennummer des Sponsors: 6482-011 MK-6482-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

14. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03635892.* Studiennummer des Sponsors: 18-254. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

15. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20.* Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

16. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial of PT2977 in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC): NCT03634540.* Studiennummer des Sponsors: 6482-003 PT2977-201. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634540>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

17. ClinicalTrialsGOV 2020. *BIOREN (Predictive BIOMarkers in Metastatic RENal Cancer): NCT03628859.* Studiennummer des Sponsors: ET18-017 (BIOREN). Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A4 - Patientenrelevante Endpunkte.

18. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587.* Studiennummer des Sponsors: HCI102309. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

19. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer: NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: 120205 12-C-0205. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

20. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in Advanced Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors: NCT01466036*. Studiennummer des Sponsors: 11-274. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466036>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

21. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in Advanced Solid Malignancies: NCT01588821*. Studiennummer des Sponsors: 12-091. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588821>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

22. ClinicalTrialsGOV 2020. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: INT 150/17. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRC: NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: 19-789. Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: ZEBRA. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416646>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma: NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: 2017-0725 NCI-2018-01041 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541902>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*.

Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition: NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: AAAS6927. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer: NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: Pro00086667. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867045>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases: NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: ET19-006 - CABRAMET. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967522>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers: NCT03798626 / 2018-003952-19*. Studiennummer des Sponsors: CVPM087A2101. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798626>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study: NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors: NCT03138538*. Studiennummer des Sponsors: MS100015_0019. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138538>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA): NCT03425201 / 2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: NICARAGUA. Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425201>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-066. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03419572 / 2017-000734-61*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-001 EUPAS19464. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT04106349 / 2019-001102-18*. Studiennummer des Sponsors: A-BE-60000-047. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106349>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea: NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: A-KR-60000-021. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776123>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT04300140*. Studiennummer des Sponsors: AVB500-RCC-003. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300140>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib: NCT04510688*. Studiennummer des Sponsors: SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510688>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT03945773 / 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-023. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945773>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study: NCT04134390 / 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: CABOMAYOR. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134390>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: XL184-021. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
45. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: XL184-313. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment: NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: A-DE-60000-009. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647878>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

47. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: 16-2300.cc. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
48. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors: NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-001. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
50. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study: NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
51. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-05956 10387 P30CA013330. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
52. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382>, abgerufen am: 22.10.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant: 2019-001978-28*. Studiennummer des Sponsors: J2G-MC-JZJB. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-

001978-28, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS: 2018-004591-35.*

Studiennummer des Sponsors: ADVL1211. National Cancer Institute Cancer Therapy

Evaluation Program (NCI/CTEP) (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK,: 2016-003616-13.*

Studiennummer des Sponsors: TPX-0005-01. Turning Point Therapeutics, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13)

[search/search?query=eudract_number:2016-003616-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13), abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Randomized Study Evaluating Multiple Nivolumab Combination Therapies in Patients with Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of Platinum-Based Chemother: 2018-004283-65.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-79X. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65)

[search/search?query=eudract_number:2018-004283-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65), abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors: 2016-004390-41.* Studiennummer des Sponsors: BLU-667-1101. Blueprint Medicines (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41)

[41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41), abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan: 2015-002133-22.*

Studiennummer des Sponsors: C31005. Millenium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22)

[22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22), abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer: 2012-001426-99*. Studiennummer des Sponsors: XL184-306. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-: 2018-001771-21*. Studiennummer des Sponsors: XL184-311. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib: 2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: XL184-309. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior: 2012-001834-33*. Studiennummer des Sponsors: XL184-307. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant: 2020-000348-77*. Studiennummer des Sponsors: XL184-315. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

64. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2017-000759-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, non-randomized, single arm, translational study of CAbozantinib for Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Refractory to Lenvatinib Treatment: 2019-004728-39*. Studiennummer des Sponsors: AURORA. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004728-39, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: F-FR-60000-023. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -: 2019-001075-36*. Studiennummer des Sponsors: CaboCHILD. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001075-36, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

68. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure: 2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: CABOCOL-01. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002184-97, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

69. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating reduced starting dose and dose escalation of Cabozantinib as second-line therapy for advanced HCC in patients with compensated liver cirrhosis: 2020-000775-20*. Studiennummer des Sponsors: CaboRISE. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000775-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: UR1909. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

71. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II triAl of Cabozantinib for hepaTocellular carcInoma patients intOlerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafeNib. (ACTION trial): 2019-004991-20*. Studiennummer des Sponsors: ACTION. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004991-20, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

72. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF TEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS DOCETAXEL MO: 2020-000100-11*. Studiennummer des Sponsors: GO41892. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

73. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB: 2020-000502-29*. Studiennummer des Sponsors: WO41994. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

74. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c: 2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: FCR173009. Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

75. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients: 2013-003402-40*. Studiennummer des Sponsors: XL184-401. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

76. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced:* 2018-000363-91.

Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

77. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg:* 2016-002778-11. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-218. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

78. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M:* 2018-004567-31.

Studiennummer des Sponsors: XL184-313. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

79. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous:* 2018-003354-24.

Studiennummer des Sponsors: XL184-312. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003354-24, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

80. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors:* 2009-012964-14. Studiennummer des Sponsors: XL184-203. Exelixis Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

81. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxorubicin:* 2013-000762-11. Studiennummer des Sponsors: 62113-55115. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

82. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: 2015-003436-13*. Studiennummer des Sponsors: 105RC101. TRACON Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

83. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single center, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced (Unresectable or Metastatic) Adrenocortical Carcinoma: 2018-001802-27*. Studiennummer des Sponsors: F002MH0218_1. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001802-27, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

84. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer: 2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: ATLANTIS_2015. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

85. EU-Clinical Trials Register 0. *Cabozantinib treatment in a phase II study for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) refractory to PD-1 inhibitors: 2019-004126-13*. Studiennummer des Sponsors: CaPture. University Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004126-13, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

86. EU-Clinical Trials Register 0. *CABRAMET - A phase 2 study of cabozantinib in renal cell carcinoma (mRCC) with brain metastases: 2019-000678-41*. Studiennummer des Sponsors: ET19-006. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000678-41, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

87. EU-Clinical Trials Register 0. *CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy: 2018-003954-26*. Studiennummer des Sponsors: STAR22. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

88. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 para evaluar la eficacia de XL184 frente a placebo en pacientes con cáncer medular tiroideo, no extirpable, localmente avanzado o metast: 2008-002320-29*. Studiennummer des Sponsors: XL184-301. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

89. EU-Clinical Trials Register 0. *Étude de tolérance au Cabozantinib dans le carcinome hépatocellulaire CLERANCE HCC (Cabozantinib toLERANCE study in HepatoCellular Carcinoma): 2019-001142-18*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL18_0977. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001142-18, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

90. EU-Clinical Trials Register 0. *MegaMOST - A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic: 2019-001494-88*. Studiennummer des Sponsors: ET19-073. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

91. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors: 2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: ADVL1622. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

92. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: 2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: CABOPRE. Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

93. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib: 2014-000501-13*. Studiennummer des Sponsors: 1317-STBSG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2014-000501-13, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

94. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study: 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: CABOMAYOR. Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

95. EU-Clinical Trials Register 0. *The efficacy of cabozantinib in advanced salivary gland cancer patients, a phase II clinical trial: 2018-000682-36*. Studiennummer des Sponsors: NL65109.091.18. Radboud university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000682-36, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

96. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors: NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

97. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: 2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: - . Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

98. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial for the evaluation of a new drug (cabozantinib) treatment given before having kidney surgery in patients with kidney cancer that is advanced or has spread: 2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: - . Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001201-93-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

99. WHO ICTRP 2019. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*

(RCC) in the UK: NCT03696407. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696407>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

100. WHO ICTRP 2019. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-173763. TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173763>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

101. WHO ICTRP 2019. *A phase 3 study of nivolumab combined with Cabozantinib (CA2099ER)*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-184076. ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184076>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

102. WHO ICTRP 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma: NCT03463681*. Studiennummer des Sponsors: - . Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

103. WHO ICTRP 2019. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB): NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: - . Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685448>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

104. WHO ICTRP 2019. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study: NCT04147143*. Studiennummer des Sponsors: - . IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147143>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

105. WHO ICTRP 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts: NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744585>, abgerufen am:

22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

106. WHO ICTRP 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: - . Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

107. WHO ICTRP 2019. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer: NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: - . Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022343>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

108. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: - . Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001639-30-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

109. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases: 2019-000678-41*. Studiennummer des Sponsors: - . Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000678-41-FR>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

110. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

111. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR>, abgerufen

am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

112. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: - . Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

113. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: - . Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

114. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: 2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: - . Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-DE>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

115. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: 2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: - . Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-GB>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

116. WHO ICTRP 2020. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment: NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors: - . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338269>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

117. WHO ICTRP 2020. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: - . Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

118. WHO ICTRP 2020. *A Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011): NCT04586231*. Studiennummer des Sponsors: - . Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

119. WHO ICTRP 2020. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: - . Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

120. WHO ICTRP 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

121. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment: 2020-000502-29*. Studiennummer des Sponsors: - . F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-DE>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

122. WHO ICTRP 2020. *A Trial of PT2977 in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC): NCT03634540*. Studiennummer des Sponsors: - . Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634540>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

123. WHO ICTRP 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

124. WHO ICTRP 2020. *caBozantinib in cOLlectiNg ductS Renal Cell cArcInoma: NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: - . Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

125. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC: NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: - . Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

126. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: - . Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416646>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

127. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma: NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: - . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541902>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

128. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

129. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors: NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592>,

abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

130. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

131. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition: NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: - . Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

132. WHO ICTRP 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer: NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: - . Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867045>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

133. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety Study of AVB-S6-500 in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT04300140*. Studiennummer des Sponsors: - . Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300140>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

134. WHO ICTRP 2020. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases: NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: - . Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967522>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

135. WHO ICTRP 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers: NCT03798626*. Studiennummer des Sponsors: - . Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798626>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

136. WHO ICTRP 2020. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The*

PDIGREE Study: NCT03793166. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

137. WHO ICTRP 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors: NCT03138538*.

Studiennummer des Sponsors: - . EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138538>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

138. WHO ICTRP 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA): NCT03425201*. Studiennummer des

Sponsors: - . Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425201>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

139. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

140. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With*

Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03419572. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419572>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

141. WHO ICTRP 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106349>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

142. WHO ICTRP 2020. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea: NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen

(Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776123>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

143. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial: NCT03878524*. Studiennummer des Sponsors: - . OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

144. WHO ICTRP 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib: NCT04510688*. Studiennummer des Sponsors: - . Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510688>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

145. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors: NCT03945773*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945773>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

146. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study: NCT04134390*. Studiennummer des Sponsors: - . Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134390>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

147. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

148. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

149. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment: NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: - . Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647878>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

150. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

151. WHO ICTRP 2020. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed: NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

152. WHO ICTRP 2020. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study: NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071223>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

153. WHO ICTRP 2020. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

154. WHO ICTRP 2020. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

155. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis,

Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE>, abgerufen am: 22.10.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit ZVT Nivolumab und Brückenkomparator Everolimus

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies: NCT00441337*. Studiennummer des Sponsors: CA209-001 ST MDX1106-01. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2018. *A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer: NCT02960906*. Studiennummer des Sponsors: BIONIKK. Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960906>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

3. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860*.

Studiennummer des Sponsors: CCR 4151. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446860>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

4. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study to Observe the Onset of Immune-related Adverse Reactions in Patients With Non-surgical or Renal Cell Carcinoma (RCC) That Has Spread: NCT03663946*. Studiennummer des Sponsors: CA209-8MK. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663946>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

5. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Investigational Immuno-Therapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma: NCT03029780*. Studiennummer des Sponsors: CA209-800. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029780>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

6. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: NCT02763761*. Studiennummer des Sponsors: CA209-601. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

7. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: NCT03149159*. Studiennummer des Sponsors: 102576 CA209-927. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149159>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Effectiveness of Nivolumab in Recurring Kidney Cancer Participants: NCT03568435*. Studiennummer des Sponsors: CA209-8D3. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568435>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954*. Studiennummer des Sponsors: WG2015001. Western Regional Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

10. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico: NCT03161613*. Studiennummer des Sponsors: CA209-869. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

11. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors: NCT02335918*. Studiennummer des Sponsors: CDX1127-02. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335918>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

12. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Prospective Observational Study of Renal Cell Cancer Patients Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab in the Real World Setting in Japan: NCT04043975*. Studiennummer des Sponsors: CA209-7CR. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043975>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

13. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of Ad-RTS-hIL-12 With Veledimex in Combination With Nivolumab in Subjects With Glioblastoma; a Substudy to ATI001-102: NCT03636477*. Studiennummer des Sponsors: ATI001-102 CPI Substudy 1.0. Ziopharm (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636477>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

14. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: NCT02982954*. Studiennummer des Sponsors: CA209-920. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982954>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

15. ClinicalTrialsGOV 2019. *Addition of X4P-001 to Nivolumab Treatment in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT02923531*. Studiennummer des Sponsors: X4P-001-RCCB. X4 Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923531>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

16. ClinicalTrialsGOV 2019. *APL-501 or Nivolumab in Combination With APL-101 in Locally Advanced or Metastatic HCC and RCC: NCT03655613*. Studiennummer des Sponsors: APOLLO. Apollomics (Australia) Pty. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655613>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

17. ClinicalTrialsGOV 2019. *APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma: NCT03502330*. Studiennummer des Sponsors: 2000021757. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

18. ClinicalTrialsGOV 2019. *CBM588, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV or Advanced Kidney Cancer: NCT03829111*. Studiennummer des Sponsors: 18523 NCI-2019-00248 P30CA033572. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829111>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

19. ClinicalTrialsGOV 2019. *Combination of Interferon-gamma and Nivolumab for Advanced Solid Tumors: NCT02614456*. Studiennummer des Sponsors: GU-084. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614456>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *INTERVAL: Ipilimumab and 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: NCT03692338*. Studiennummer des Sponsors: Pro00082941. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692338>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Nivolumab and Ipilimumab in T1aN0M0 Renal Cell Carcinoma Patients Ineligible for Surgical Treatment: NCT04134182*. Studiennummer des Sponsors: KCRB16102019. Kidney Cancer Research Bureau (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134182>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Nivolumab and Veliparib in Treating Patients With Recurrent or Refractory Stage IV Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Lymphoma With or Without Alterations in DNA Repair Genes: NCT03061188*. Studiennummer des Sponsors: NU 16MH03 STU00204250 P30CA060553 NCI-2016-02018. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061188>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Adrenocortical Cancer: NCT02720484*. Studiennummer des Sponsors: NU 15E01 STU00202153 P30CA060553 NCI-2016-00194. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720484>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

24. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602): NCT03177239*. Studiennummer des Sponsors: ANZUP 1602. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177239>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy: NCT02940639*. Studiennummer des Sponsors: CA209-653. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940639>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

26. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02718066*. Studiennummer des Sponsors: HBI-8000-302. HUYA Bioscience International (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

27. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of the Concentration-effect Relationship of Nivolumab in Patients With Kidney or Lung Cancer: NCT03433534*. Studiennummer des Sponsors:

RIPH3-RNI17/NIVEAL 2017-A02788-45 2017.12.08. University Hospital, Tours (Hrsg.).
Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433534>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

28. ClinicalTrialsGOV 2019. *Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02917772.*
Studiennummer des Sponsors: 0216-ASG. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917772>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Combination Study of Nivolumab With Ipilimumab in Participants With Untreated Advanced Kidney Cancer Conducted in India: NCT04513522.*
Studiennummer des Sponsors: CA209-7C9. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513522>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors (PIVOT-02): NCT02983045.* Studiennummer des Sponsors: 16-214-02. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639.* Studiennummer des Sponsors: CA209-003 MDX1106-03. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *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: NCT02118337.*
Studiennummer des Sponsors: D6020C00001. MedImmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118337>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Comparing Nivolumab, Nivolumab in Combination With Ipilimumab and Placebo in Participants With Localized Kidney Cancer Who Underwent Surgery to Remove Part of a Kidney: NCT03138512 / 2016-004502-34.* Studiennummer des Sponsors: CA209-914. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138512>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Drug Levels of Iplimumab Given Under the Skin Alone and in Combination With Nivolumab in Multiple Tumor Types:*

NCT04311710. Studiennummer des Sponsors: CA209-76U. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311710>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment Naïve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT04495257*. Studiennummer des Sponsors: 2000026830. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495257>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: 17-214-09 CA045002. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Combination Nivolumab and Ipilimumab Retreatment in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04088500*. Studiennummer des Sponsors: CA209-73M. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088500>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: BBI-DSP7888-102CI. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: 18-254. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177 / 2017-000759-20*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

41. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer: NCT03873402 / 2018-004695-35*. Studiennummer des Sponsors: CA209-8Y8. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873402>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of NKTR-262 in Combination With Bempegaldesleukin (NKTR-214) and With Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT03435640 / 2018-004625-84*. Studiennummer des Sponsors: 17-262-01. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
43. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20): NCT03656718 / 2018-001585-42*. Studiennummer des Sponsors: CA209-8KX. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656718>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Compare Treatments for a Type of Kidney Cancer Called TFE/Translocation Renal Cell Carcinoma (tRCC): NCT03595124*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01489 AREN1721 U10CA180886. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595124>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
45. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Triplet Combination of Bempegaldesleukin (Bempeg/NKTR-214) Plus Nivolumab and Axitinib and the Doublet Combination of Nivolumab and Axitinib in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread: NCT04540705 / 2018-003200-39*. Studiennummer des Sponsors: CA045-011 18-214-15. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540705>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Two-arm (Phase 2) Exploratory Study of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Nab-paclitaxel and Carboplatin in Early Stage NSCLC in China: NCT04015778*. Studiennummer des Sponsors: CTONG 1804. Guangdong Association of Clinical Trials (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015778>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
47. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Investigational Immuno-therapy Safety Trial of Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT02596035 / 2015-003286-28*. Studiennummer des Sponsors: CA209-374. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596035>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

48. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors: NCT01968109 / 2014-002605-38*. Studiennummer des Sponsors: CA224-020. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968109>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

49. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Observational Study of Nivolumab in Participants With Advanced Kidney Cancer: NCT03455452*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9GY. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455452>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

50. ClinicalTrialsGOV 2020. *BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01354431*. Studiennummer des Sponsors: CA209-010. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354431>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

51. ClinicalTrialsGOV 2020. *BrUOG 354 Nivolumab +/- Ipilimumab for Ovarian and Extra-renal Clear Cell Carcinomas: NCT03355976*. Studiennummer des Sponsors: BrUOG 354. Don Dizon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355976>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

52. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRC: NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: 19-789. Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

53. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208>, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

54. ClinicalTrialsGOV 2020. *CD24Fc With Ipilimumab and Nivolumab to Decrease irAE (CINDI): NCT04060407*. Studiennummer des Sponsors: CD24-004-CINDI. OncoImmune, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060407>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

55. ClinicalTrialsGOV 2020. *CMP-001 in Combo With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease: NCT03618641*.

Studiennummer des Sponsors: 17-169. Diwakar Davar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618641>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

56. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases: NCT02978404*. Studiennummer des Sponsors: 16.206 OZM-080. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978404>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

57. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition: NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: AAAS6927. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

58. ClinicalTrialsGOV 2020. *Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: The NORDIC-SUN-Trial: NCT03977571*. Studiennummer des Sponsors: NORDIC-SUN. Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977571>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

59. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications: NCT04423029*. Studiennummer des Sponsors: DF6002-001. Dragonfly Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423029>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

60. ClinicalTrialsGOV 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03841110*. Studiennummer des Sponsors: FT500-101. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

61. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer: NCT02899078*. Studiennummer des Sponsors: 895892 UCDCC#262 NCI-2016-01266. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

62. ClinicalTrialsGOV 2020. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060*. Studiennummer des Sponsors: 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 RG3117000. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
63. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: NCT04268368*. Studiennummer des Sponsors: ICI-DISCOVER. Università Politecnica delle Marche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
64. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study: NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
65. ClinicalTrialsGOV 2020. *Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab: NCT04605146*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL20_0492 2020-A02372-37. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04605146>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
66. ClinicalTrialsGOV 2020. *Intermittent Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Ipilimumab and Nivolumab: NCT03126331*. Studiennummer des Sponsors: CASE5816. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126331>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.
67. ClinicalTrialsGOV 2020. *IRX-2 Regimen Combined With Nivolumab in Recurrent/Metastatic Solid Tumors: NCT03758781*. Studiennummer des Sponsors: MCC-19491. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758781>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.
68. ClinicalTrialsGOV 2020. *Multi-center Trial of ESK981 in Combination With Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03562507*. Studiennummer des Sponsors: UMCC 2018.052 HUM00142975. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562507>, abgerufen am: 05.11.2020. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

69. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Immunotherapy in Brain Metastases: NCT04434560*. Studiennummer des Sponsors: Pro00103812 CA184-583. Sarah Sammons, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434560>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

70. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Sitravatinib in Combination With Nivolumab in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03680521*. Studiennummer des Sponsors: 516-002. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680521>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

71. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab + Ipilimumab With Immunostimulatory Embolization for Stage 4 Renal Cell Carcinoma With Unresected Primary: NCT04429321*. Studiennummer des Sponsors: 843082. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429321>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

72. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors: NCT02834013*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01041 S1609 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

73. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03048500*. Studiennummer des Sponsors: NU 16L04 STU00204354 P30CA060553 NCI-2017-00060. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048500>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

74. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SAbR) for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02781506*. Studiennummer des Sponsors: STU 122015-052. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781506>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

75. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016): NCT01472081*. Studiennummer des Sponsors: CA209-016. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472081>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

76. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214): NCT02231749 / 2014-001750-42*. Studiennummer des Sponsors: CA209-214. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

77. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03297593*. Studiennummer des Sponsors: SAKK 07/17. Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297593>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

78. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in mRCC Patients: Treg Function, T-cell Access and NK Interactions to Predict and Improve Efficacy: NCT03891485*. Studiennummer des Sponsors: 21/16 oss. National Cancer Institute, Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891485>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

79. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progresses During or After Prior Systemic Anti-angiogenic Regimen: NCT03013335*. Studiennummer des Sponsors: UC-0160/1506 GETUG-AFU 26. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013335>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

80. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial): NCT03040791*. Studiennummer des Sponsors: 64121317.4.1001.5330. Hospital Moinhos de Vento (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

81. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic SCCHN: NCT03226756 / 2017-000424-10*. Studiennummer des Sponsors: UC-0130/1703. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226756>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

82. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Kidney Cancer Before Surgery: NCT02595918*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01913 16-195 16-195 A(1) 9913 P30CA008748. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595918>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

83. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Treating Patients With Localized Kidney Cancer Undergoing Nephrectomy: NCT03055013*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00326 EA8143 U10CA180820. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055013>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

84. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab (Opdivo(r)) Plus ABI-009 (Nab-rapamycin) for Advanced Sarcoma and Certain Cancers: NCT03190174*. Studiennummer des Sponsors: SOC-1701. Sarcoma Oncology Research Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190174>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

85. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab Plus Standard Dose Bevacizumab Versus Nivolumab Plus Low Dose Bevacizumab in GBM: NCT03452579*. Studiennummer des Sponsors: CASE1317. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452579>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

86. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab Plus Stereotactic Body Radiotherapy in II and III Line of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03469713*. Studiennummer des Sponsors: GOIRC-06-2016. Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469713>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

87. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab With or Without Bevacizumab or Ipilimumab Before Surgery in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Can Be Removed by Surgery: NCT02210117*. Studiennummer des Sponsors: 2013-0715 NCI-2014-01857 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210117>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

88. ClinicalTrialsGOV 2020. *PAC-1 for Treatment of Refractory, Metastatic Kidney Cancer: NCT03927248*. Studiennummer des Sponsors: REN-01. HealthPartners Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927248>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

89. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1/2 Study of Tivozanib in Combination With Nivolumab in Subjects With RCC: NCT03136627*. Studiennummer des Sponsors: AV-951-16-119. AVEO Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136627>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

90. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib/II Trial of Interleukin-2 and PD-1 Checkpoint Inhibitor, Nivolumab In Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer: NCT02989714*.

Studiennummer des Sponsors: *UMCC 2016.103 HUM00120502*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989714>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

91. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Medullary Carcinoma: NCT03274258*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0201 NCI-2018-01066 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274258>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

92. ClinicalTrialsGOV 2020. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17*. Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

93. ClinicalTrialsGOV 2020. *Randomized Phase-II Study of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Standard of Care in Untreated and Advanced Non-clear Cell RCC: NCT03075423 / 2016-000706-12*. Studiennummer des Sponsors: *EUDRACT*. Nicola Goekbuget (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075423>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

94. ClinicalTrialsGOV 2020. *SBRT in Combination With Nivolumab/Ipilimumab in Renal Cell Carcinoma (RCC) / Kidney Cancer Patients: NCT03065179*. Studiennummer des Sponsors: *STU 072016-044*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065179>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

95. ClinicalTrialsGOV 2020. *SBRT With Combination Ipilimumab/Nivolumab for Metastatic Kidney Cancer: NCT04090710*. Studiennummer des Sponsors: *OCOG-2019-CYTOSHRINK CA209-7DR*. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090710>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

96. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sequential Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors: NCT04142931*. Studiennummer des Sponsors: *SHEBA-19-6136-GM-CTIL*. Prof. Gal Markel (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142931>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

97. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sitravatinib and Nivolumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT03015740*. Studiennummer des Sponsors: *2016-*

0332 NCI-2017-00324 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015740>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

98. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC: NCT02771626*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-004. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

99. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study in Which Therapy is Either Switched to Nivolumab After 3 Months of Treatment or Therapy is Continued With a Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) and Disease Control: NCT02959554*. Studiennummer des Sponsors: AIO-NZK-0116ass. CA209-443. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959554>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

100. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab: NCT04074967*. Studiennummer des Sponsors: HCC 19-097. Jason J. Luke, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074967>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

101. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of BMS-986315 Alone and in Combination With Nivolumab or Cetuximab in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04349267*. Studiennummer des Sponsors: CA047-004. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349267>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

102. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabiralizumab in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers: NCT02526017*. Studiennummer des Sponsors: FPA008-003. Five Prime Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526017>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

103. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: XL184-313. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

104. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Entinostat With Nivolumab Plus Ipilimumab in Previously Treated Renal Cell Carcinoma: NCT03552380*. Studiennummer des Sponsors: HCRN GU17-326. Roberto Pili (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552380>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

105. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03117309*. Studiennummer des Sponsors: HCRN GU16-260. Michael B. Atkins, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117309>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

106. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222*. Studiennummer des Sponsors: J15179 IRB00068726. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575222>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

107. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Nivolumab and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03172754*. Studiennummer des Sponsors: GU-102 17-1009. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172754>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

108. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Nivolumab for Advanced Cancers in India: NCT03444766*. Studiennummer des Sponsors: CA209-887. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444766>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

109. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Optimized Management of Nivolumab Based on Response in Patients With Advanced RCC (OMNIVORE Study): NCT03203473*. Studiennummer des Sponsors: 17-064. Toni Choueiri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03203473>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

110. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients: NCT02946671*. Studiennummer des Sponsors: KW0761-IIT-02. Osaka University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

111. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Sitravatinib, Nivolumab and Ipilimumab in Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma or Other Solid Malignancies: NCT04518046*. Studiennummer des Sponsors: 516-008. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518046>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

112. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab: NCT04401995*. Studiennummer des Sponsors: 20-049. Diwakar Davar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401995>, abgerufen

am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

113. ClinicalTrialsGOV 2020. *Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers: NCT03816332.*

Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691.

National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

114. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484.*

Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-05956 10387 P30CA013330. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

115. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382.* Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

116. ClinicalTrialsGOV 2020. *TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers: NCT03829436.* Studiennummer des

Sponsors: TPST-1120-001. Tempest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829436>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

117. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278.* Studiennummer des Sponsors: 051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453

P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

118. EU-Clinical Trials Register 0. *89Zirconium-labeled nivolumab and 18F-labeled anti-PD-L1 as predictive imaging biomarkers of response and toxicity in nivolumab treated patients with non-small-cell lung cancer - a feasibility study: 2015-004760-11.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-408. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004760-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

119. EU-Clinical Trials Register 0. *A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After: 2017-001319-36.*

Studiennummer des Sponsors: *FIERCE-21(B-701-U21)*. BioClin Therapeutics, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36)

[search/search?query=eudract_number:2017-001319-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

120. EU-Clinical Trials Register 0. *A Dose Frequency Optimization, Phase IIIB/IV Trial of Nivolumab 240 mg Every 2 Weeks vs Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks in Subjects with Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer who Receive: 2015-004633-27.*

Studiennummer des Sponsors: *CA209384*. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004633-27)

[search/search?query=eudract_number:2015-004633-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004633-27), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

121. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Randomized, Two Arm Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Nivolumab in Combination with Ipilimumab Placebo In Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcin: 2016-001645-64.*

Studiennummer des Sponsors: *CA209-714*. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001645-64)

[search/search?query=eudract_number:2016-001645-64](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001645-64), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

122. EU-Clinical Trials Register 0. *A Modular, Multi-Arm, Phase 1/2a, Adaptive Design Study To Evaluate The Safety And Tolerability Of RXC004, Alone And In Combination With Anti-Cancer Treatments, In Patients With Advanced Malignancies: 2017-000720-98.*

Studiennummer des Sponsors: *RXC004/0001*. Redx Pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000720-98, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

123. EU-Clinical Trials Register 0. *A multi-arm, multi-stage, randomized phase II/III trial of immunotherapy strategies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: 2017-004377-13.*

Studiennummer des Sponsors: *CA209-9HX*. SOGUG (Spanish Genitourinary Oncologic

Group) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004377-13)

[search/search?query=eudract_number:2017-004377-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004377-13), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

124. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter, randomised, open-label Phase II study to evaluate the clinical benefit of a post-operative treatment associating radiotherapy + Nivolumab + Ipilimumab versus radiotherapy + Capecitab: 2017-003151-34.*

Studiennummer des Sponsors: *ET17-093*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003151-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003151-34)

34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

125. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter, open-label, single-arm study of the safety and antitumoral efficacy of nivolumab in combination with selective internal radiation therapy (SIRT) using SIR-Spheres for the treatment of: 2017-000232-34.* Studiennummer des Sponsors: NASIR-HCC. Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000232-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

126. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter, randomized, open label, phase II study evaluating the feasibility and tolerance of nivolumab neoadjuvant immunotherapy in high risk HPV driven Oropharynx Cancer: 2018-000626-60.* Studiennummer des Sponsors: UC-0130/1804. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000626-60, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

127. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Phase 2 Study of TeseTaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and TeseTaxel Monotherapy in Elderly: 2018-004715-41.*

Studiennummer des Sponsors: ODO-TE-B202. Odonate Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

128. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: 2017-000300-26.* Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

129. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs: 2015-003339-36.* Studiennummer des Sponsors: CA209473. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

130. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Pla: 2017-004557-17.*

Studiennummer des Sponsors: CO-338-087. Clovis Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004557-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

131. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label, First-in-Human, Phase Ib/IIa Trial of EO2401, a Novel Multipetide Therapeutic Vaccine, with and without PD-1 Check Point Inhibitor, Following Standard Treatment in Patients: 2018-002279-16.*

Studiennummer des Sponsors: *EOGBM1-18*. Enterome (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002279-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

132. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer: 2017-002056-86.* Studiennummer des Sponsors: *AIO-STO-0117*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

133. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Mel: 2019-001409-26.*

Studiennummer des Sponsors: *OMS-I103*. OncoSec Medical Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

134. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood: 2016-003946-99.* Studiennummer des Sponsors: *GETHI021*. Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

135. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter phase II study evaluating denosumab (XGEVA(r)) in combination with nivolumab (OPDIVO(r)) as second-line therapy for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (squamous and non-squ: 2018-001105-85.*

Studiennummer des Sponsors: *P_2017_007*. Centre Hospitalier Annecy Genevois (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001105-85, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

136. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1 Dose Escalation and Phase 2 Randomized, Open-Label Study of Nivolumab and Veliparib in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects with Metastatic or Advanced Non-Small Cell: 2016-001658-16.*

Studiennummer des Sponsors: M15-534. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001658-16)

search/search?query=eudract_number:2016-001658-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

137. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors: 2013-002844-10*. Studiennummer des Sponsors: CA209-032.

Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

138. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Maligna: 2017-001743-12*.

Studiennummer des Sponsors: INCB24360-208. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

139. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Ad: 2016-003543-11*.

Studiennummer des Sponsors: 16-214-02. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

140. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Malign: 2016-000323-43*.

Studiennummer des Sponsors: D6020C00001. MedImmune, LLC, a wholly-owned subsidiary of AstraZeneca PLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000323-43, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

141. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB059872 in Subjects With Advanced Malignancies: 2017-001710-28*. Studiennummer des Sponsors: INCB59872-101. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001710-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

142. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C* Mu: 2018-001400-11.

Studiennummer des Sponsors: 20170543. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

143. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Randomized Study Evaluating Multiple Nivolumab Combination Therapies in Patients with Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of Platinum-Based Chemother*: 2018-004283-65.

Studiennummer des Sponsors: CA209-79X. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004283-65, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

144. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodg*: 2014-002241-22.

Studiennummer des Sponsors: CA186-107. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

145. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Dose Escalation and Combination Cohort Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of BMS-986226 (anti-ICOS mAb) Alone or in Combination with Nivolumab*: 2017-000238-73. Studiennummer des Sponsors: CA021-002. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000238-73, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

146. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors*: 2018-000416-21.

Studiennummer des Sponsors: CA030-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000416-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

147. EU-Clinical Trials Register 0. *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)*: 2015-005007-86. Studiennummer des Sponsors: KTE-C19-101. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

148. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2016-003686-26*. Studiennummer des Sponsors: M16-300. AbbVie Stemcentrx LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003686-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

149. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of Relatlimab (anti-LAG-3 Monoclonal Antibody) Administered in Combination with Both Nivolumab (anti-PD-1 Monoclonal Antibody) and BMS- 986205 (IDO1 inhibitor) or in Combination w: 2018-000058-22*. Studiennummer des Sponsors: CA224-048. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000058-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

150. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers: 2016-002423-29*. Studiennummer des Sponsors: INCB24360-204. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

151. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 1/2 STUDY OF NIVOLUMAB (IND# 124729) IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB: 2014-005674-11*. Studiennummer des Sponsors: ADVL1412. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

152. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies: 2016-004989-25*. Studiennummer des Sponsors: INCAGN1876-201. Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

153. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 1/2 trial of EO2401, a novel microbial-derived peptide therapeutic vaccine, in combination with PD-1 check point blockade, for treatment of patients with locally advanced or metastatic adr: 2019-003396-19*. Studiennummer des Sponsors: EOADR1-19. Enterome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003396-19

19, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

154. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study for Safety, Tolerability, and Efficacy of BMS-986156 Administered Alone and in Combination with Nivolumab (BMS-936558, anti-PD-1 Monoclonal A: 2015-002505-11.* Studiennummer des Sponsors: CA009-002. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002505-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

155. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2014-002605-38.* Studiennummer des Sponsors: CA224-020. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

156. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2a Study of BMS-986178 Administered Alone and in Combination with Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Solid Tumors: 2015-004816-39.* Studiennummer des Sponsors: CA012-004. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004816-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

157. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2a Study of BMS-986205 Administered in Combination With Nivolumab (BMS-936558, Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors: 2015-004914-79.* Studiennummer des Sponsors: CA017-003. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004914-79, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

158. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2a Study of BMS-986253 in Combination with Nivolumab in Advanced Cancers: 2018-000340-26.* Studiennummer des Sponsors: CA027-002. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000340-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

159. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2a Study of BMS-986179 Administered in Combination with Nivolumab (BMS- 936558) in Subjects with Advanced Solid Tumors: 2016-000603-91.* Studiennummer des Sponsors: CA013-004. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2016-000603-91, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

160. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Novel Transforming Growth Factor-beta Receptor I Kinase Inhibitor (Galunisertib) Administered i: 2015-002093-20*. Studiennummer des Sponsors: H9H-MC-JBEF. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002093-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

161. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of FT-2102 in Patients with Advanced Solid Tumors and Gliomas with an IDH1 Mutation: 2018-001796-21*. Studiennummer des Sponsors: 2102-ONC-102. Forma Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001796-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

162. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors: 2017-001725-40*. Studiennummer des Sponsors: CV202-103. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

163. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder: 2017-004751-23*. Studiennummer des Sponsors: CA2099TT. AMC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004751-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

164. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer: 2013-003939-30*. Studiennummer des Sponsors: CA209-142. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

165. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Multi-Center Randomized Trial to Assess Early Intervention with Adjuvant Nivolumab in Non- Small Cell Lung Cancer Participants with ctDNA detected Minimal Residual Disease after Surgical: 2018-003719-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9TN. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2018-003719-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

166. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2): 2015-005008-27*. Studiennummer des Sponsors: KTE-C19-102. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27)

search/search?query=eudract_number:2015-005008-27, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

167. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5): 2017-001912-13*. Studiennummer des Sponsors: KTE-C19-105. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13)

search/search?query=eudract_number:2017-001912-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

168. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: 2017-000169-60*. Studiennummer des Sponsors: CA209-755. VU University Medical Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60)

search/search?query=eudract_number:2017-000169-60, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

169. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer: 2017-001626-17*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9KD. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

170. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of Cabiralizumab (BMS-986227, FPA008) Administered in Combination with Nivolumab (BMS-936558) with and without chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: 2018-000339-28*.

Studiennummer des Sponsors: CA025-006. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000339-28)

search/search?query=eudract_number:2018-000339-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

171. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab, Ipilimumab Alone, or Cabazitaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: 2016-001928-54*. Studiennummer des Sponsors: CA209-650. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001928-54)

search/search?query=eudract_number:2016-001928-54, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

172. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Master Protocol Revised version 02 dated 27-Jul-2016 + S: 2016-001835-11.*

Studiennummer des Sponsors: CA018-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001835-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

173. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants with Advanced Gastric Cancer (Master Protocol Revised version 01 dated 15-Sep-2016 + Sub-pro: 2016-002807-24.* Studiennummer des Sponsors: CA018-003. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002807-24, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

174. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma: 2016-003082-26.* Studiennummer des Sponsors: CA018-005. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003082-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

175. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, multicenter, open-label, multi-cohort study to assess safety and efficacy of CC-90011 in combination with nivolumab in subjects with advanced cancers: 2019-004194-95.* Studiennummer des Sponsors: CC-90011-ST-002. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004194-95, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

176. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in: 2019-000854-69.* Studiennummer des Sponsors: IPI-549-02. Infinity Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000854-69, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

177. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label, Single-arm, Two-cohort Study of Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) or Relapsed/Refractory Primary Testicular Lymphoma (PTL): 2016-000894-19.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-647. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000894-19, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

178. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: 2018-002556-32*. Studiennummer des Sponsors: ADCT-301-201. ADC Therapeutics SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

179. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5745 Combined with Nivolumab versus Nivolumab Alone in Subjects with Unresectable or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer: 2016-001402-41*.

Studiennummer des Sponsors: GS-US-296-2013. Gilead Sciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001402-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

180. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Gastric Cancer: 2018-000618-39*.

Studiennummer des Sponsors: Sym004-13. Symphogen A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

181. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2016-000706-12*.

Studiennummer des Sponsors: SUNNIFORECAST. Goethe University Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

182. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: 2017-003581-27*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9UT. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

183. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with*

primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade Pre: 2017-003556-23.
Studiennummer des Sponsors: *PROMIT*. University Hospital of the Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

184. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, single-arm study of bempegaldesleukin (NKTR-214) in combination with nivolumab in cisplatin ineligible, locally advanced or metastatic urothelial cancer patients: 2018-003636-79.* Studiennummer des Sponsors: *18-214-10/CA045-012*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003636-79, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

185. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel: 2017-003634-93.* Studiennummer des Sponsors: *NLG2107*. NewLink Genetics Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

186. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma: 2014-003626-40.* Studiennummer des Sponsors: *CA209-274*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

187. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab or Placebo in Combination with Docetaxel, in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: 2019-002030-36.* Studiennummer des Sponsors: *CA2097DX*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002030-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

188. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-: 2018-000040-26.* Studiennummer des Sponsors: *CA209-8HW*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2018-000040-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

189. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated: 2016-003881-14.* Studiennummer des Sponsors: CA209-901. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

190. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3, randomized, double-blind trial of nivolumab in combination with intravesical BCG versus standard of care BCG alone in participants with high-risk non-muscle invasive bladder cancer that: 2019-002567-96.* Studiennummer des Sponsors: CA209-7G8. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002567-96, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

191. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Country specific Protocol Amendment 05, dated 09-: 2012-003718-16.* Studiennummer des Sponsors: CA209-066. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

192. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab Plus NKTR-214, Versus Nivolumab Alone Versus Standard of Care in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Who Ar: 2018-002676-40.* Studiennummer des Sponsors: CA045-009. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002676-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

193. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f: 2014-002351-26.* Studiennummer des Sponsors: CA209-238. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

194. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated*

Unresectable or Metastatic Melanoma: 2018-001423-40. Studiennummer des Sponsors: CA045-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001423-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

195. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy alone versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy with Nivolumab: 2017-004692-31.* Studiennummer des Sponsors: CA017-078. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004692-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

196. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo for Participants with Hepatocellular Carcinoma Who Are at High Risk of Recurrence after Curative Hepatic Resection or: 2017-002755-29.* Studiennummer des Sponsors: CA209-9DX. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002755-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

197. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivolumAb: 2019-001230-34.* Studiennummer des Sponsors: CA209-76K. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

198. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated: 2017-002499-14.* Studiennummer des Sponsors: CA017-055. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

199. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2017-000759-20.* Studiennummer des Sponsors: CA209-9ER. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

200. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT foll: 2019-001222-98.* Studiennummer des Sponsors: CA209-73L. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

201. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk: 2020-000917-34.* Studiennummer des Sponsors: 20-214-29/CA045-022. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000917-34, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

202. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Global Trial of Nivolumab and Epacadostat with Platinum Doublet Chemotherapy versus Platinum Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small C: 2017-003304-43.* Studiennummer des Sponsors: INCB24360-309. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003304-43, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

203. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metast: 2012-005371-13.* Studiennummer des Sponsors: CA209-067. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

204. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Studiennummer des Sponsors: CA209-214. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42, abgerufen am: 05.11.2020.
Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

205. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Placebo, followed by Surgical Resection and Adjuvant Treatment with Nivolum: 2019-000262-38.* Studiennummer des Sponsors: CA209-77T. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000262-38, abgerufen am: 05.11.2020.

search/search?query=eudract_number:2019-000262-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

206. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): 2017-001195-35.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-9LA. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

207. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma: 2016-003729-41.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-915. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

208. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3b, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Nivolumab Monotherapy for Patients with Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma and Intermediate-: 2018-004695-35.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-8Y8. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004695-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

209. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refracto: 2016-001359-36.*

Studiennummer des Sponsors: CA223-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

210. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I study of 131-1 mIBG followed by Nivolumab and Dinutuximab beta in children with relapsed/refractory neuroblastoma: 2016-002221-11.*

Studiennummer des Sponsors: RHMCHI0811. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002221-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

211. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression: 2015-003286-28.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-436. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

212. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/IIa Study of BMS 986148, a Mesothelin Directed Antibody Drug Conjugate, in Subjects with Select Advanced Solid Tumors: 2014-002485-70*. Studiennummer des Sponsors: CA008-002. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002485-70, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

213. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors: 2015-000324-29*. Studiennummer des Sponsors: CA011-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

214. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination with the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients with Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal C: 2017-004509-42*. Studiennummer des Sponsors: CTL-101-023. Celleron Therapeutics Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004509-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

215. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion: 2017-004200-21*. Studiennummer des Sponsors: SUGBG-KIR-2018-001. Sahlgrenska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

216. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with Nivolumab in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer and of INC280 in combination with Nivolumab in adult: 2014-003731-20*. Studiennummer des Sponsors: CEGF816X2201C. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003731-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

217. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II, open-label, non-randomized, multi-center study evaluating the efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with cancer of unknown primary site who are relapsed after or: 2018-004562-33*. Studiennummer des Sponsors: *CheCUP*. University Heidelberg, Med. Fac. repr. by University Hospital and its Commercial Managing Director (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004562-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

218. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma: 2016-003832-19*. Studiennummer des Sponsors: *RigosertibforRDEB-SCC*. Gemeinn. Salzburger Landeskliniken BetriebsGesmbH, University Hospital for Dermatology, EB-House Austria (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

219. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Multicenter, Non Randomized, Open Label Study of Nivolumab In Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Carcinoma of the Head and Neck: 2016-001794-32*. Studiennummer des Sponsors: *UC-0130/1619*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001794-32, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

220. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

221. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II Open Label, two-armed Translational Study of Nivolumab in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma: 2017-003925-13*. Studiennummer des Sponsors: *CA209-9UP*. Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003925-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

222. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer: 2017-003947-39*. Studiennummer des Sponsors: *GECP17/02*. Spanish Long Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39

39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

223. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanom: 2014-001167-12*. Studiennummer des Sponsors: IMMUNED. University of Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

224. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Safety Trial of Nivolumab in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed During or After Prior Systemic Anti-Angiogenic Regimen: 2015-004117-24*. Studiennummer des Sponsors: GETUG-AFU26. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004117-24, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

225. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma: 2016-002307-26*. Studiennummer des Sponsors: 0216-ASG. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

226. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II single arm trial evaluating the preliminary efficacy of the combination of 177Lu-DOTATATE and nivolumab in Grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumours (NET) or poorly differentiat: 2019-002974-29*. Studiennummer des Sponsors: HMH008. Fundación de investigación de HM Hospitales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002974-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

227. EU-Clinical Trials Register 0. *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 agen: 2014-003625-17*. Studiennummer des Sponsors: CA209-275. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

228. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma: 2016-004857-33*. Studiennummer des Sponsors: 0416-ASG. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2016-004857-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

229. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II single-arm, open-label study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): 2017-003553-42.* Studiennummer des Sponsors: AIO-HEP-0217. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003553-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

230. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of Platinum-doublet chemotherapy in combination with nivolumab as first-line treatment, in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic G3 Neuroendocrine Neoplasms (N: 2019-001546-18.* Studiennummer des Sponsors: GETNE-T1913. Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001546-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

231. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study of nivolumab monotherapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, fit for autologous stem cell transplant, who fail to reach complete metabolic remission after first: 2017-002544-32.* Studiennummer des Sponsors: UCL/15/0515. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002544-32, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

232. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study from the POLA national network of nivolumab for recurrent IDH mutated High-Grade Gliomas: 2017-004140-38.* Studiennummer des Sponsors: P160923J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004140-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

233. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating the efficacy and the safety of first-line chemotherapy combined with TG4010 and nivolumab in patients with advanced non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): 2016-005115-41.* Studiennummer des Sponsors: TG4010.24. Transgene S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005115-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

234. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II study evaluating the effect of DA-EPOCH-R induction followed by nivolumab consolidation in patients with newly diagnosed high grade B cell lymphoma (HGBL) with MYC and BCL2 and/or BCL6 r: 2017-003631-12.* Studiennummer des Sponsors: HOVON152. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003631-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

235. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: UR1909. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

236. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of nivolumab in combination with ipilimumab to evaluate efficacy and safety in relapsed lung cancer and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition: 2016-003334-25*. Studiennummer des Sponsors: Uni-Koeln-2785. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

237. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial assessing nivolumab in strong class II expressing microsatellite stable colorectal cancer: 2018-000318-39*. Studiennummer des Sponsors: RG_17-215. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000318-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

238. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial evaluating the safety and efficacy of the addition of concurrent anti-PD-1 nivolumab to standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small: 2014-005097-11*. Studiennummer des Sponsors: ETOP6-14. ETOP (European Thoracic Oncology Platform) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005097-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

239. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU: 2018-000759-41*. Studiennummer des Sponsors: MO39136. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

240. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin*

as First Line Therapy in unresectable Pleural Mesothelioma: 2016-001859-43.

Studiennummer des Sponsors: CA209-743. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001859-43, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

241. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB: 2020-000502-29.*

Studiennummer des Sponsors: WO41994. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

242. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I-II Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Immunoregulatory Activity, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death-1 (PD-1) Antibod: 2012-001514-42.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-040. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001514-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

243. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca: 2016-002718-32.*

Studiennummer des Sponsors: CanStem43L. Boston Biomedical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

244. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIIb/IV Safety Trial of Flat Dose Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Participants with non-small cell lung cancer: 2016-002621-10.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-817. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002621-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

245. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RAdiation therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoTherapy in locally advanced urot: 2018-001823-38.*

Studiennummer des Sponsors: AB65/18. Technische Universität München, Fakultät für Medizin vertreten durch den Dekan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001823-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

246. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2016-003984-20*. Studiennummer des Sponsors: LSK-AM301. Elevar Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

247. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective phase II, randomized multi-center trial of a combined modularized treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab in patients with squ: 2014-004095-31*. Studiennummer des Sponsors: ModuLung. Freistaat Bayer respresented by University of Regensburg represented by Kaufmännischer Direktor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

248. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective phase II study of nivolumab alone, or in combination with vinblastin in patients aged 61 years and older, with classical Hodgkin Lymphoma and coexisting medical conditions: 2017-001939-38*. Studiennummer des Sponsors: NIVINIHO. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001939-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

249. EU-Clinical Trials Register 0. *A PROSPECTIVE RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2 STUDY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITION, NIVOLUMAB WITH OR WITHOUT IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH RADIATION THERAPY IN PRETREATED PATIENTS WITH METASTATIC: 2016-001883-12*. Studiennummer des Sponsors: GI1616. Herlev & Gentofte Hospital, Oncology Dept. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001883-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

250. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy: 2013-002609-78*. Studiennummer des Sponsors: ETOP4-12/CA184-310. ETOP (European Thoracic Oncology Platform) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

251. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2017-001476-33*. Studiennummer des Sponsors: CO17/94837. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001476-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

252. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma: 2018-000610-38*. Studiennummer des Sponsors: CPDR001J2201. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

253. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Oropharyngeal Cancer (2018-000789-13*. Studiennummer des Sponsors: ISA101b-HN-01-17. ISA Therapeutics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

254. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced: 2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: CX-839-008. Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

255. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination with Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment: 2018-001069-18*. Studiennummer des Sponsors: CA224-060. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001069-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

256. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer: 2015-005556-10*. Studiennummer des Sponsors: CA209-577. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

257. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination with Various Standard-of-Care Therapeutic Regimens, in Participants with Recurrent, Locally Advance: 2018-001070-20.*

Studiennummer des Sponsors: CA224-061. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001070-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

258. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Global, Open-label Study of Nivolumab in Combination with BMS-986205 vs Standard of Care EXTREME Regimen in First-line Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: 2017-003059-46.*

Studiennummer des Sponsors: CA017-063. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003059-46, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

259. EU-Clinical Trials Register 0. *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 T: 2011-002957-67.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-010. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002957-67, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

260. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Nivolumab Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy in Patients With Hi: 2019-002469-37.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-7FL. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002469-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

261. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multi-center Phase III Study of Nivolumab versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: 2015-002740-13.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-459.

Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002740-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

262. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Active-Controlled, Blinded, Phase III Clinical Trial of BMS- 986213 (Fixed Dose Combination of Relatlimab [anti-LAG-3] and Nivolumab) in Combination with Chemotherapy versus Placebo i: 2017-004896-30.*

Studiennummer des Sponsors: CA224-051. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2017-004896-30, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

263. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2016-002898-35.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-848. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35)

search/search?query=eudract_number:2016-002898-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

264. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M: 2018-004567-31.*

Studiennummer des Sponsors: XL184-313. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31)
31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

265. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase 3 Study of Nivolumab, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo as Maintenance Therapy in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell: 2015-002441-61.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-451. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002441-61)

search/search?query=eudract_number:2015-002441-61, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

266. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Global, Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Epcadostat in Combination with Chemotherapy (platinum + 5-fluorouracil) versus the EXTREME Regimen (cetuximab + platinum + 5-fluorouracil) in: 2017-003305-18.*

Studiennummer des Sponsors: INCB24360-310. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003305-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003305-18)
18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

267. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma: 2019-000252-34.*

Studiennummer des Sponsors: CA2099DW. Bristol-Myers Squibb International Corporation

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000252-34)

search/search?query=eudract_number:2019-000252-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

268. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Cisplatin, in Combination with Radiotherapy*

in Participants with Cisplatin Ineligible and Cisplatin Elig: 2017-002676-87. Studiennummer des Sponsors: CA209-9TM. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002676-87, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

269. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Ga: 2016-001018-76.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-649. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

270. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma: 2017-003583-12.* Studiennummer des Sponsors: CA224-047. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

271. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Pharmacogenetic: 2012-001828-35.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-037. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

272. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma: 2017-002454-36.* Studiennummer des Sponsors: 2125-MEL-301. Idera Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

273. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab versus Bevacizumab and a Safety Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Adult Subjects with Recurrent Glioblastoma (GBM): 2013-003738-34.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-143. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003738-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

274. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab vs Temozolomide Each in Combination with Radiation Therapy in Newly Diagnosed Adult Subjects with Unmethylated MGMT (tumor O6-methylguanine DNA me: 2015-003739-37.* Studiennummer des Sponsors: CA209-498. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003739-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

275. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Single Blind Study of Temozolomide plus Radiation Therapy combined with Nivolumab or Placebo in Newly Diagnosed Adult Subjects with MGMT-Methylated (tumor O6-methylguanine DNA: 2015-004722-34.* Studiennummer des Sponsors: CA209-548. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004722-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

276. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Plat: 2019-001043-41.* Studiennummer des Sponsors: 516-005. Mirati Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001043-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

277. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent o: 2016-001514-20.* Studiennummer des Sponsors: CA209-648. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

278. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase 3 trial comparing continuation Nivolumab-Ipilimumab doublet immunotherapy until progression versus observation in treatment-naïve patients with PDL1-positive stage IV Non-Small C: 2017-002540-33.* Studiennummer des Sponsors: IFCT-1701. IFCT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002540-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

279. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment: 2019-002026-75.* Studiennummer des Sponsors: UV1-202. Ultimovacs ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75

75, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

280. EU-Clinical Trials Register 0. *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 mont: 2016-002170-13.* Studiennummer des Sponsors: AIO-NZK-0116ass. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002170-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

281. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase II study evaluating efficacy and safety of 2nd or 3rd line treatment by Nivolumab monotherapy or Nivolumab plus Ipilimumab, for unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): 2015-004475-75.* Studiennummer des Sponsors: IFCT-1501. IFCT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

282. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM): 2017-003349-14.* Studiennummer des Sponsors: AIO-KHT-0117. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003349-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

283. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase II study of neo-adjuvant chemo/immunotherapy versus chemotherapy alone for the treatment of locally advanced and potentially resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: 2018-004515-45.* Studiennummer des Sponsors: GECP18/02. Fundación GECP (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004515-45, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

284. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase IIb study evaluating immunogenic chemotherapy combined with ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic hormone receptor positive breast cancer: 2017-000220-10.* Studiennummer des Sponsors: ICON-CA209-9FN. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000220-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

285. EU-Clinical Trials Register 0. *A Safety study of Nivolumab in Patients with Recurrent and/or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): 2017-000424-10.* Studiennummer des Sponsors: UC-0130/1703. UNICANCER

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000424-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

286. EU-Clinical Trials Register 0. *A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Revised protocol 03a, including amendment 04 and 05: 2013-003645-42*. Studiennummer des Sponsors: CA209-140. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

287. EU-Clinical Trials Register 0. *A single arm phase II study of Nivolumab in patients with progressive malignant pleural mesothelioma: interim biopsy analysis to determine efficacy. Acronym: NivoMes Study: 2014-003935-20*. Studiennummer des Sponsors: N14MPN. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003935-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

288. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma: 2015-000417-44*. Studiennummer des Sponsors: PHP-OCM-301A. Delcath Systems, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

289. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT: 2013-003621-28*. Studiennummer des Sponsors: CA209-139. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

290. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior Tre: 2014-001286-28*. Studiennummer des Sponsors: CA209172. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

291. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE: 2012-003965-16.* Studiennummer des Sponsors: CA209-063. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

292. EU-Clinical Trials Register 0. *A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma: 2018-004003-39.* Studiennummer des Sponsors: 2018-BN-001. UZ Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

293. EU-Clinical Trials Register 0. *A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma: 2018-001346-34.* Studiennummer des Sponsors: IMM-101-015. Immodulon Therapeutics Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

294. EU-Clinical Trials Register 0. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastati: 2018-003866-14.* Studiennummer des Sponsors: APX005M-002. Apexigen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

295. EU-Clinical Trials Register 0. *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 wit: 2014-004842-92.* Studiennummer des Sponsors: SECOMBIT. FONDAZIONE MELANOMA ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

296. EU-Clinical Trials Register 0. *Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in anti-PD1 Pretreated Relapsed or Refractory classical Hodgkin Lymphoma - An international multicenter Phase II trial: 2017-003334-82.* Studiennummer des Sponsors: Uni-Koeln-3140. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003334-82, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

297. EU-Clinical Trials Register 0. *Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple-negative breast cancer (TNBC) patients: TONIC-trial: 2015-001969-49*. Studiennummer des Sponsors: N15TON. NKI-AvL (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001969-49)

search/search?query=eudract_number:2015-001969-49, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

298. EU-Clinical Trials Register 0. *Adjuvant immunotherapy after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma : phase 2 trial evaluating the efficacy and the toxicity of nivolumab alone, and of the combination nivolumab: 2017-001277-17*. Studiennummer des Sponsors: 2017/2536. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001277-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

299. EU-Clinical Trials Register 0. *Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (2018-000406-36*. Studiennummer des Sponsors: EORTC-1707-GITCG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000406-36)

search/search?query=eudract_number:2018-000406-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

300. EU-Clinical Trials Register 0. *Adjuvant nivolumab treatment in stage II high-risk melanoma - A randomized, controlled, phase III trial with biomarker-based risk stratification: 2019-002276-13*. Studiennummer des Sponsors: CA209-7DL. University Hospital Essen, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

301. EU-Clinical Trials Register 0. *Adoptive cell therapy across cancer diagnoses: 2017-002323-25*. Studiennummer des Sponsors: AA1720. Center for cancer immune therapy (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25)

search/search?query=eudract_number:2017-002323-25, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

302. EU-Clinical Trials Register 0. *An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metas: 2012-001840-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-038. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23)

search/search?query=eudract_number:2012-001840-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

303. EU-Clinical Trials Register 0. *An Exploratory Study of the Biologic Effects and Biomarkers of Nivolumab in combination with Ipilimumab in Subjects with Treatment-Naive Stage IV or recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): 2018-000462-11.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-592. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000462-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

304. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Randomized Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab investigating Efficacy and safety of Nivolumab given once prior to, concurrent to the radiotherapy (RT) and as maintenance therapy over: 2016-004787-20.* Studiennummer des Sponsors: MED3-201601. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004787-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

305. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): 2013-003622-86.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-141. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003622-86, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

306. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Randomized, Two Arm Phase III Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Extreme Study Regimen (cetuximab + cisplatin/carboplatin + fluorouracil) as First Line Therapy: 2016-000725-39.* Studiennummer des Sponsors: CA209-651. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000725-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

307. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label phase II study combining Nivolumab and Celecoxib in patients with advanced " cold " solid tumors: 2019-000572-41.* Studiennummer des Sponsors: LUC19-002. Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000572-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

308. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma: 2016-004614-10.* Studiennummer des Sponsors: CA209-429. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10)

10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

309. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with metastatic or recurrent melanoma: 2018-003446-16*. Studiennummer des Sponsors: ATX-ME-001. Achilles Therapeutics Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

310. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomised, phase II trial of ruCaparib combined with Nivolumab +/- Ipilimumab to augment response in homologous repair deficient patients with relapsed Ovarian, primary peritoneal a: 2017-004780-13*. Studiennummer des Sponsors: CeNturION-2016. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004780-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

311. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases: 2015-003199-56*. Studiennummer des Sponsors: CA209-322. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

312. EU-Clinical Trials Register 0. *"An open-label, randomized phase III study of Early switch maintenance vs DElayed second-line Nivolumab in advanced stage squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after standard first-l: 2016-003030-24*. Studiennummer des Sponsors: EDEN-GOIRC-04-2016. GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003030-24, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

313. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinumbased First Line Chemotherapy: 2015-001097-18*. Studiennummer des Sponsors: CA209-331. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001097-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

314. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2012-004502-93*. Studiennummer des Sponsors: CA209-026. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004502-93, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

315. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: 2015-005699-21*. Studiennummer des Sponsors: CA209-602. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005699-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

316. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-003630-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-227. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

317. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors: 2016-004548-12*. Studiennummer des Sponsors: RPL-001-16. Replimune Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

318. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at: 2014-001285-10*. Studiennummer des Sponsors: CA209-171. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001285-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

319. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Exploratory Phase 2/3 Study of Nivolumab with Standard of Care Therapy vs Standard of Care Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: 2017-003662-27*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9X8. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003662-27

27, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

320. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy*: 2017-002474-39.

Studiennummer des Sponsors: VBN-01. VACCIBODY A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

321. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colo*: 2017-003464-12.

Studiennummer des Sponsors: ARRAY-162-202. Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003464-12, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

322. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies*: 2016-000461-23. Studiennummer des Sponsors:

CA209-627. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

323. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res*: 2017-001050-33. Studiennummer des Sponsors: 4SC-202-2-2017. 4SC AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

324. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Phase II Study of Relatlimab (BMS-986016) with Nivolumab (BMS- 936558) in Combination with 5-Azacytidine for the Treatment of Patients with Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia*: 2018-002939-21.

Studiennummer des Sponsors: AARON. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002939-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

325. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Randomized Phase 1b/2 Study of the Efficacy and Safety of JNJ-64041757, a Live Attenuated Listeria monocytogenes Immunotherapy, in Combination with Nivolumab Versus Nivolumab Monother*: 2016-002543-

41. Studiennummer des Sponsors: 64041757LUC2002. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002543-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

326. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Revised Protocol N: 2011-004792-36*. Studiennummer des Sponsors: CA209-017. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004792-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

327. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-small cell Lung Cancer (NSCLC): 2012-002472-14*. Studiennummer des Sponsors: CA209-057. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002472-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

328. EU-Clinical Trials Register 0. *CA2209-9G7: Phase II multi-institutional proof of concept single-arm trial of Nivolumab in the treatment of patients with platinum-recurrent or platinum-refractory metastatic germ cell tumors: 2017-003336-37*. Studiennummer des Sponsors: HBA_001. SGHL - SOCIEDADE GESTORA DO HOSPITAL DE LOURES, S.A - Hospital Beatriz Ângelo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003336-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

329. EU-Clinical Trials Register 0. *CheckpOiNt blockade For Inhibition of Relapsed Mesothelioma (CONFIRM): A Phase III Trial to Evaluate the Efficacy of Nivolumab in Relapsed Mesothelioma: 2016-003111-35*. Studiennummer des Sponsors: 22864. University of Southampton (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003111-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

330. EU-Clinical Trials Register 0. *CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPILIMUMAB AT 1MG/KG - NIVOIPI01): 2016-000742-61*. Studiennummer des Sponsors: Nivoipi01. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

331. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2015-001274-17.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-401. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

332. EU-Clinical Trials Register 0. *Combination of Nivolumab plus Relatlimab in patients with Advanced or metastatic soft-tissue Sarcoma: a proof-of-concept randomized phase II study: 2019-002332-81.* Studiennummer des Sponsors: IB2019-03. Institut Bergonié (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002332-81, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

333. EU-Clinical Trials Register 0. *Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect: 2017-002887-42.*

Studiennummer des Sponsors: EORTC-1612-MG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

334. EU-Clinical Trials Register 0. *Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma: 2016-004527-23.* Studiennummer des Sponsors: MM1636. Center for cancer immune therapy

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

335. EU-Clinical Trials Register 0. *Combined hypofractionated stereotactic body radiotherapy with immunomodulating systemic therapy for inoperable recurrent head and neck cancer: detection of the maximum tolerated dose: 2017-000133-31.* Studiennummer des Sponsors: AGO/2017/001. UZ Gent (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000133-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

336. EU-Clinical Trials Register 0. *Combined treatment with Nivolumab and Trabectedin in patients with metastatic or inoperable soft tissue Sarcomas - The NiTraSarc Phase II Trial: 2017-001083-38.* Studiennummer des Sponsors: GISG-15. Universitätsmedizin Greifswald

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001083-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

337. EU-Clinical Trials Register 0. *Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study: 2018-003521-28*. Studiennummer des Sponsors: 7102. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

338. EU-Clinical Trials Register 0. *DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma: 2017-002435-42*. Studiennummer des Sponsors: STH19290. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

339. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids: 2018-000875-34*. Studiennummer des Sponsors: MM1807. National Center for Cancer Immune Therapy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

340. EU-Clinical Trials Register 0. *European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors: 2016-000133-40*. Studiennummer des Sponsors: CSET-2016/2369-ITCC-057. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

341. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me: 2016-001925-15*. Studiennummer des Sponsors: ISS20159321. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

342. EU-Clinical Trials Register 0. *FOLFOX + Immunotherapy with intrahepatic administration of oxaliplatin for patients with multiple non-resectable liver metastasis from colorectal cancer: 2019-004397-26*. Studiennummer des Sponsors: GI1949. Department of Oncology, Herlev & Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004397-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

343. EU-Clinical Trials Register 0. *Fostering efficacy of anti - PD-1 - treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced NSCLC: 2015-005741-31*. Studiennummer des Sponsors: AIO-YMO/TRK-0415. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005741-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

344. EU-Clinical Trials Register 0. *GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. REPLACEMENT IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED HYPOPHYSITIS: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY: 2017-001915-35*. Studiennummer des Sponsors: 08052017. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

345. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC): 2018-001480-23*. Studiennummer des Sponsors: IMMUNIB. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

346. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNONCOVID-20 : A prospective, controlled, randomized, multicenter study to compare the efficacy of a chloroquine analog (GNS561), anti PD-1 (nivolumab) and anti-interleukine-6 receptor (tocilizu...: 2020-001373-70*. Studiennummer des Sponsors: ET20-076. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001373-70, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

347. EU-Clinical Trials Register 0. *Immunotherapy by Nivolumab after prior Chemotherapy for HIV+ patients with Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): IFCT-CHIVA2 phase IIa trial: 2016-003796-22*. Studiennummer des Sponsors: IFCT-1602. IFCT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003796-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

348. EU-Clinical Trials Register 0. *Immunotherapy in neoadjuvant and adjuvant setting in patients with advanced HCC treated by electroporation in curative intent: French multicenter phase 2 therapeutic trial: 2017-004679-29*. Studiennummer des Sponsors: P171001J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004679-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

349. EU-Clinical Trials Register 0. *Improvement of Outcome in Elderly Patients or Patients not eligible for high-dose chemotherapy with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in first Relapse or Progression by adding Nivolumab to Gemcitabin: 2016-002272-27.*

Studiennummer des Sponsors: *DSHNHL2015-1*. Saarland University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002272-27, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

350. EU-Clinical Trials Register 0. *INFORM2 exploratory multinational phase I/II combination study of Nivolumab and Entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies: 2018-000127-14.* Studiennummer des Sponsors: *NCT-2017-0516*.

Heidelberg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000127-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

351. EU-Clinical Trials Register 0. *Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of malignant Pleural Mesothelioma: a Phase II study: 2016-001599-31.* Studiennummer des

Sponsors: *N16INM*. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

352. EU-Clinical Trials Register 0. *Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTE: 2017-000624-10.* Studiennummer des Sponsors: *AIO-STO-0217*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

353. EU-Clinical Trials Register 0. *Ipilimumab plus Nivolumab and ChemoRadiotherapy followed by Surgery in patients with resectable and borderline resectable T3-4N0-1 NSCLC: 2019-003454-83.* Studiennummer des Sponsors: *2019IN01*. Amsterdam UMC, VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003454-83, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

354. EU-Clinical Trials Register 0. *iSCORE: Immunotherapy Sequencing in COlon and REctal Cancer: 2018-002250-79.* Studiennummer des Sponsors: *CCR4938*. The Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002250-79, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

355. EU-Clinical Trials Register 0. *Laser immunotherapy with and without topical anti-PD1 in basal cell carcinomas: 2019-003310-14*. Studiennummer des Sponsors: *SHO20190708*. Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003310-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

356. EU-Clinical Trials Register 0. *MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL: 2019-001399-13*. Studiennummer des Sponsors: *69HCL19_0115*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

357. EU-Clinical Trials Register 0. *Metro-PD1: a phase I/II trial evaluating anti-PD1 (Nivolumab) in combination with metronomic chemotherapy in children and teenagers with refractory /relapsing solid tumors or lymphoma: 2018-000096-32*. Studiennummer des Sponsors: *METRO-PD1-1708*. Centre Oscar Lambret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000096-32, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

358. EU-Clinical Trials Register 0. *Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction - A randomized phase 2: 2017-002080-18*. Studiennummer des Sponsors: *AIO-STO-0417*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

359. EU-Clinical Trials Register 0. *MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer: 2020-000540-60*. Studiennummer des Sponsors: *SGNTUC-017*. Seattle Genetics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

360. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo): 2016-001984-35*. Studiennummer des Sponsors: *M16OPN*. Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

361. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicenter randomized controlled study of nivolumab alone or in combination with ipilimumab as immunotherapy vs standard follow-up in surgical resectable HNSCC after adjuvant therapy (IMSTAR HN): 2016-004758-13*. Studiennummer des Sponsors: CA209-934. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004758-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

362. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicenter Randomized Phase III Trial of Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Checkpoint Inhibitors: a DaRenCa and NoRenCa Trial Evaluating t: 2019-001685-14*.

Studiennummer des Sponsors: NORDIC-SUN-2.0. Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001685-14, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

363. EU-Clinical Trials Register 0. *Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies: 2018-001030-17*. Studiennummer des Sponsors: CA209-039. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

364. EU-Clinical Trials Register 0. *NEO -ADJUVANT CHEMO/IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RESECTABLE STAGE IIIA NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A PHASE II MULTICENTER EXPLORATORY STUD: 2016-003732-20*.

Studiennummer des Sponsors: GECP16/03. Grupo Español de Cáncer de Pulmón (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003732-20, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

365. EU-Clinical Trials Register 0. *Neoadjuvant CHemoradiotherapy with sequential Ipilimumab and Nivolumab in REctal cancer (CHINOREC): a prospective randomized, open-label, multicenter, phase II clinical trial: 2019-003865-17*. Studiennummer des

Sponsors: CA209-7HJ. Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003865-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

366. EU-Clinical Trials Register 0. *Neoadjuvant nivolumab combination treatment in resectable non-small cell lung cancer patients: Defining optimal combinations and determinants of immunological response (NEOpredict-Lung): 2019-002478-29*.

Studiennummer des Sponsors: CA224-063. University Hospital Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-

002478-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

367. EU-Clinical Trials Register 0. *Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab/Anti-PD-1 combination therapy for resectable early metastatic (stage IIIB/C/D-IV M1a) melanoma with injectable disease: 2019-001911-22*. Studiennummer des Sponsors: N19TVN. Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

368. EU-Clinical Trials Register 0. *NICO - CA209-891: Neoadjuvant and adjuvant nivolumab as Immune Checkpoint inhibition in Oral cavity cancer: 2017-005015-13*. Studiennummer des Sponsors: C0947. The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005015-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

369. EU-Clinical Trials Register 0. *Nivolumab and AVD in early stage unfavorable classical Hodgkin lymphoma - A GHSG randomized, multicenter phase II trial: 2016-002626-37*. Studiennummer des Sponsors: Uni-Koeln-2854. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002626-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

370. EU-Clinical Trials Register 0. *Nivolumab and ipilimumab treatment in prostate cancer with an immunogenic signature: 2016-004091-21*. Studiennummer des Sponsors: UCL/16/0587. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004091-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

371. EU-Clinical Trials Register 0. *Nivolumab plus chemoradiotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) not undergoing cystectomy: a phase II, randomized study: 2018-003447-34*. Studiennummer des Sponsors: REQ-0000020479. Hellenic Genitourinary Cancer Group (HGUCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003447-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

372. EU-Clinical Trials Register 0. *Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery: 2019-002466-13*. Studiennummer des Sponsors: NICITA. IKF Klinische Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002466-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

373. EU-Clinical Trials Register 0. *Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in early stage colon cancer: an unbiased approach for signals of sensitivity: 2016-002940-17.*

Studiennummer des Sponsors: N16NCI. Antoni van Leeuwenhoek (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

374. EU-Clinical Trials Register 0. *Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors: 2015-000230-29.* Studiennummer des Sponsors: CA209-358.

Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

375. EU-Clinical Trials Register 0. *Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects: 2014-001509-42.* Studiennummer des Sponsors: CA209-205. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

376. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Ca: 2017-002672-38.* Studiennummer des Sponsors: CA209-722. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002672-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

377. EU-Clinical Trials Register 0. *Pan Tumor Study for Long Term Follow-up of Cancer Survivors Who Have Participated in Trials Investigating Nivolumab: 2018-004362-34.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-8TT. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004362-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

378. EU-Clinical Trials Register 0. *PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VArised tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer: 2017-005142-29.*

Studiennummer des Sponsors: UC-0107/1718. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

379. EU-Clinical Trials Register 0. *Peri-operative association of immunotherapy (pre-operative association of nivolumab and ipilimumab, post-operative nivolumab alone) in localized microsatellite instability (MSI) and/or deficient mi: 2018-004712-22.*

Studiennummer des Sponsors: D18-02. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

380. EU-Clinical Trials Register 0. *Perioperative chemotherapy vs. immunotherapy vs. chemo-immunotherapy stratified by early response evaluation in patients with advanced gastric cancer (GC) and adenocarcinoma of the esophago-gastric: 2018-000383-28.*

Studiennummer des Sponsors: CA224-050. University Hospital Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000383-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

381. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: 2018-001923-38.*

Studiennummer des Sponsors: KTE-C19-108. Kite Pharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

382. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 study in locally advanced pancreatic cancer to assess safety and potential efficacy of dual checkpoint inhibition in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel followed by immune-che: 2019-003759-13.*

Studiennummer des Sponsors: GI1931. Department of Oncology, Herlev & Gentofte (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003759-13, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

383. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors: 2018-002108-15.*

Studiennummer des Sponsors: CA044-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

384. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors: 2017-000367-33.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-9GW.

Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

385. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2 Trial to determine the Response Rate of Nivolumab in Acute Myeloid Leukemia (AML) relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (allo-HCT): 2017-002194-18*. Studiennummer des Sponsors: CA209-9P9. Medical Center - University of Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002194-18, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

386. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors: 2017-000597-11*. Studiennummer des Sponsors: CA022-001. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000597-11, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

387. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN): 2018-004248-49*. Studiennummer des Sponsors: NL69508.058.19. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

388. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 study in pretreated patients with advanced pancreatic cancer to assess efficacy of ipilimumab, nivolumab and tocilizumab in combination with radiation: 2019-004438-40*. Studiennummer des Sponsors: GI1950. Department of Oncology, Herlev & Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004438-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

389. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapy with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY): 2016-003279-23*. Studiennummer des Sponsors: MOMEL27. Radboudumc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

390. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Hi: 2016-004502-34*. Studiennummer des Sponsors: CA209-914. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004502-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

391. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS: 2017-005106-35*. Studiennummer des Sponsors: INTRUST. Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

392. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy: 2018-001585-42*. Studiennummer des Sponsors: CA209-8KX. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

393. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase Ib /II Clinical Trial of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Pediatric Subjects with High Grade Primary CNS Malignancies: 2016-004441-82*. Studiennummer des Sponsors: CA209-908. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004441-82, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

394. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma: 2015-004429-15*. Studiennummer des Sponsors: GEM-1402. GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

395. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II open label randomised safety and efficacy study of the viral vectored ChAd-MVA 5T4 vaccine in combination with PD-1 checkpoint blockade in low- or intermediate-risk localized or locally ad: 2017-001992-22*. Studiennummer des Sponsors: ADVANCE. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001992-22, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

396. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE II STUDY OF NEOADJUVANT NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA MULTIFORME: 2015-000442-39*. Studiennummer des Sponsors: Neo-Nivo. Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000442-39, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

397. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II Study of Nivolumab in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002811-16.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-587. Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie der Paracelsus medizinischen Privatuniversität Salzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002811-16, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

398. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II Study on NIVolumab in combination with FOLFOXIRI/Bevacizumab in first line chemotherapy of Advanced COloRectal cancer RASm/BRAFm patients: 2018-002893-38.* Studiennummer des Sponsors: CA209-8PA.

GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002893-38, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

399. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II trial in inoperable œsophageal cancer evaluating the feasibility of the combination of definitive chemoradiation with the immune checkpoint blockers Nivolumab +/- Ipilimumab (CRUCIAL): 2018-000053-53.*

Studiennummer des Sponsors: EORTC-1714-ROG-GITCG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000053-53, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

400. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II trial of nivolumab for pediatric and adult relapsing/refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma, for evaluation of response in patients with progressive disease (Cohort 1) or as consol: 2018-001447-31.* Studiennummer des Sponsors: 2018/2706. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001447-31, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

401. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I-II study of nivolumab in combination with temozolomide and radiotherapy in children and adolescents with newly diagnosed high-grade glioma: 2018-002688-24.* Studiennummer des Sponsors: 2018/2797. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002688-24, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

402. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I-II trial of sunitinib plus nivolumab after standard treatment in advanced soft tissue and bone sarcomas: 2016-004040-10.* Studiennummer des Sponsors: GEIS-52. Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2016-004040-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

403. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma: 2016-001941-26*. Studiennummer des Sponsors: CA209-742. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

404. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously: 2015-004920-67*. Studiennummer des Sponsors: CA209-511. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

405. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot Study of Nivolumab in Pediatric Patients with Hypermutant Cancers: 2017-002054-37*. Studiennummer des Sponsors: 1000053649. Hospital for Sick Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002054-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

406. EU-Clinical Trials Register 0. *Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer: 2017-000456-26*. Studiennummer des Sponsors: *Tumorspheres_Colrec*. Vejle Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

407. EU-Clinical Trials Register 0. *Pre-operative phase II trial for breast cancer with nivolumab in combination with novel IO: 2018-004188-30*. Studiennummer des Sponsors: M18BEL. NKI-AvL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004188-30, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

408. EU-Clinical Trials Register 0. *Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma: 2018-002172-40*. Studiennummer des Sponsors: IEO838. ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

409. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective randomized trial of an adjuvant therapy of completely resected Merkel Cell Carcinoma (MCC) with immune checkpoint blocking antibodies (Nivolumab, Opdivo(r); Ipilimumab, Yervoy(r)) versus ob: 2013-000043-78.*

Studiennummer des Sponsors: CA184-205. University of Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

410. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised phase 2 trial of stereotactic body radiation therapy, SBRT of a soft tissue metastasis in combination with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: 2018-003461-34.*

Studiennummer des Sponsors: UR1840. Department of Oncology, Herlev & Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003461-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

411. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small: 2017-002842-60.*

Studiennummer des Sponsors: ENERGY. CHU Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

412. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised phase III study testing nivolumab versus chemotherapy in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer: 2016-001063-36.*

Studiennummer des Sponsors: ENERGY. CHU Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001063-36, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

413. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer = 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole: 2019-001334-34.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-7A8. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

414. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Nivolumab and Ipilimumab versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC: 2016-003536-21.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-816. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003536-21, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

415. EU-Clinical Trials Register 0. *RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01: 2017-002442-72.*

Studiennummer des Sponsors: C17-01. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

416. EU-Clinical Trials Register 0. *Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin: 2016-002347-41.* Studiennummer des Sponsors: CA209-744. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002347-41, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

417. EU-Clinical Trials Register 0. *Safety and tolerability of neoadjuvant nivolumab for locally advanced resectable oral cancer, combined with [18F]BMS-986192 / [18F]-FDG PET imaging and immunomonitoring for response prediction: 2018-002643-28.*

Studiennummer des Sponsors: CA209-8JD. Amsterdam UMC, location VUmc (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002643-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

418. EU-Clinical Trials Register 0. *Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types: 2016-002257-37.* Studiennummer des Sponsors: UC-0105/1611.

UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002257-37, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

419. EU-Clinical Trials Register 0. *SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-003673-42.*

Studiennummer des Sponsors: MM-121-01-02-09. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

420. EU-Clinical Trials Register 0. *Single-arm, multicenter, phase II study of immunotherapy in patients with type B3 thymoma and thymic carcinoma previously treated with chemotherapy - (Nivothym): 2015-005504-28.* Studiennummer des Sponsors: EORTC-1525-LCG. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005504-28, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

421. EU-Clinical Trials Register 0. *SMARTPLUS-106: Debio 1143 a SMAC Mimetic In Combination With Nivolumab In Patients Failing Prior PD-1/PD-L1 Treatment: A Basket Trial A dose-optimization, exploratory phase Ib/II study to assess: 2018-003546-16.*

Studiennummer des Sponsors: *Debio1143-106*. Debiopharm International SA (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16)

[search/search?query=eudract_number:2018-003546-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

422. EU-Clinical Trials Register 0. *Stereotactic body radiotherapy with immunotherapy in early stage non-small cell lung cancer: tolerability and lung effects: 2016-005187-34.*

Studiennummer des Sponsors: *CCR4644*. The Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005187-34)

[search/search?query=eudract_number:2016-005187-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005187-34), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

423. EU-Clinical Trials Register 0. *Study of Tilsotolimod in Combination with Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Solid Tumors: 2018-003690-10.* Studiennummer des

Sponsors: *2125-MST-206*. Idera Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003690-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

424. EU-Clinical Trials Register 0. *TACE-3: A two-arm multi-stage (TAMS) seamless phase II/III randomised trial of nivolumab in combination with TACE/TAE for patients with intermediate stage HCC: 2018-000004-42.* Studiennummer des Sponsors: *C0993*. The

Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000004-42, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

425. EU-Clinical Trials Register 0. *TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren: 2018-001994-25.*

Studiennummer des Sponsors: *TACTI-002(IMP321P015);KeynotePN798*. Immunetep S.A.S.

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25)

[search/search?query=eudract_number:2018-001994-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

426. EU-Clinical Trials Register 0. *T-cell therapy in combination with checkpoint inhibitors for patients with advanced ovarian-, fallopian tube- and primary peritoneal cancer: 2017-002179-24.* Studiennummer des Sponsors: *GY1721*. Center for cancer immune therapy

(Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24)

[search/search?query=eudract_number:2017-002179-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24), abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

427. EU-Clinical Trials Register 0. *The CAPER study: A Phase Ib clinical trial of Cyclophosphamide And PEmbroilizumab in metastatic Renal cell carcinoma (CAPER Trial): 2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: CFTSp148. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004314-17, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

428. EU-Clinical Trials Register 0. *The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A: 2015-004398-33*. Studiennummer des Sponsors: M15DRU. Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

429. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma: 2018-003616-49*. Studiennummer des Sponsors: SEACAP. Finnish Melanoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

430. EU-Clinical Trials Register 0. *The GOING Study: Regorafenib followed by Nivolumab in patients with Hepatocellular Carcinoma progressing under sorafenib: 2019-003108-10*. Studiennummer des Sponsors: GOING. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003108-10, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

431. WHO ICTRP 2017. *A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies: NCT00441337*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

432. WHO ICTRP 2017. *Adoptive cell therapy across cancer diagnoses: 2017-002323-25*. Studiennummer des Sponsors: - . Center for cancer immune therapy (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002323-25-DK>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

433. WHO ICTRP 2018. *A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer: NCT02960906*. Studiennummer des

Sponsors: - . Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960906>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

434. WHO ICTRP 2018. *A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860*.

Studiennummer des Sponsors: - . Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446860>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

435. WHO ICTRP 2018. *A Study to Observe the Onset of Immune-related Adverse Reactions in Patients With Non-surgical or Renal Cell Carcinoma (RCC) That Has Spread: NCT03663946*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03663946>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

436. WHO ICTRP 2018. *An Investigational Immuno-Therapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma: NCT03029780*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029780>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

437. WHO ICTRP 2018. *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: NCT02763761*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763761>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

438. WHO ICTRP 2018. *CHECKpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors: NCT03511391*. Studiennummer des Sponsors: - . University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

439. WHO ICTRP 2018. *Combination Radiation and PD-1 Inhibition in Metastatic or Recurrent Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02962804*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Kansas Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962804>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

440. WHO ICTRP 2018. *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: NCT03149159*. Studiennummer des Sponsors: - . Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149159>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

441. WHO ICTRP 2018. *Safety and Effectiveness of Nivolumab in Recurring Kidney Cancer Participants: NCT03568435*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568435>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

442. WHO ICTRP 2018. *Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954*. Studiennummer des Sponsors: - . Western Regional Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

443. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma: 2016-002307-26*. Studiennummer des Sponsors: - . AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002307-26-DE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

444. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial in patients with renal cell cancer that have had at least one, but no more than three prior cancer treatments and their cancer has gotten worse or did not respond. The study is investigating the safety, tolerability, and clinical activity of investigational drugs MEDI0680 and Durvalumab. The study will look at the effect of these two drugs when given to patients in combination (given together) versus nivolumab given alone: 2016-000323-43*. Studiennummer des Sponsors: - . MedImmune, LLC, a wholly-owned subsidiary of AstraZeneca PLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000323-43-NL>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

445. WHO ICTRP 2019. *A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma:*

2016-000706-12. Studiennummer des Sponsors: - . Goethe University Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000706-12-NL>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

446. WHO ICTRP 2019. *A Prospective Observational Study of Renal Cell Cancer Patients Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab in the Real World Setting in Japan: NCT04043975*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043975>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

447. WHO ICTRP 2019. *A randomized phase II study in which therapy is either switched to Nivolumab after 3 months of treatment or therapy is continued with a tyrosine kinase inhibitor in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control: 2016-002170-13*. Studiennummer des Sponsors: - . AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002170-13-DE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

448. WHO ICTRP 2019. *A randomized phase II study in which therapy is either switched to Nivolumab after 3 months of treatment or therapy is continued with a tyrosine kinase inhibitor in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control: 2016-002170-13*. Studiennummer des Sponsors: - . AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002170-13-AT>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

449. WHO ICTRP 2019. *A study comparing the combination of nivolumab and ipilimumab vs placebo in participants with localized Renal Cell Carcinoma: 2016-004502-34*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004502-34-AT>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

450. WHO ICTRP 2019. *A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: NCT02982954*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982954>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

451. WHO ICTRP 2019. *Addition of X4P-001 to Nivolumab Treatment in Participants With Renal Cell Carcinoma: NCT02923531*. Studiennummer des Sponsors: - . X4 Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923531>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

452. WHO ICTRP 2019. *APL-501 or Nivolumab in Combination With APL-101 in Locally Advanced or Metastatic HCC and RCC: NCT03655613*. Studiennummer des Sponsors: - . Apollomics (Australia) Pty. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655613>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

453. WHO ICTRP 2019. *APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma: NCT03502330*. Studiennummer des Sponsors: - . Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

454. WHO ICTRP 2019. *CBM588, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV or Advanced Kidney Cancer: NCT03829111*. Studiennummer des Sponsors: - . City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829111>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

455. WHO ICTRP 2019. *EFFICACY AND SAFETY OF NIVOLUMAB IN METASTATIC RENAL CELL CANCER PATIENTS - JAPANESE REAL-WORLD DATA THROUGH CLINICAL CHART REVIEW*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000033312. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033312>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

456. WHO ICTRP 2019. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000034302. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

457. WHO ICTRP 2019. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03841110*. Studiennummer des Sponsors: - . Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

458. WHO ICTRP 2019. *High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma: NCT03889782*. Studiennummer des Sponsors: - .

Mina Nikanjam (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03889782>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

459. WHO ICTRP 2019. *JAPANESE PROSPECTIVE REAL WORLD REGISTRY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA (ARCC) CATEGORIZED INTO IMDC INTERMEDIATE/POOR RISKS (J-ENCORE)*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000036772. Bristol-Myers Squibb K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036772>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

460. WHO ICTRP 2019. *Multi-disciplinary research for predictive factors of nivolumab effect on unresectable or metastatic renal cell carcinoma*. Studiennummer des Sponsors:

JPRN-UMIN000031541. Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031541>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

461. WHO ICTRP 2019. *Multiinstitutional prospective interventional study of biomarkers to predict efficacy and prognosis after nivolumab in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000030400. Kobe University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030400>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

462. WHO ICTRP 2019. *Multi-institutional randomized Phase 2 trial of a treatment of nivolumab combined with stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000030972.

Department of Radiology, University of Yamanashi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030972>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

463. WHO ICTRP 2019. *Nivolumab and Ipilimumab in T1aN0M0 Renal Cell Carcinoma Patients Ineligible for Surgical Treatment: NCT04134182*. Studiennummer des Sponsors: - .

Kidney Cancer Research Bureau (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134182>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

464. WHO ICTRP 2019. *Nivolumab in Metastatic Renal cell carcinoma: 2015-004117-24*. Studiennummer des Sponsors: - . UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004117-24-FR>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

465. WHO ICTRP 2019. *Nivolumab in renal transplant recipients with cancer*. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12617000741381. Central Northern Adelaide Local Health Network, Royal Adelaide Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000741381>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

466. WHO ICTRP 2019. *Phase Ib/II Trial of Interleukin-2 and PD-1 Checkpoint Inhibitor, Nivolumab In Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer: NCT02989714*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989714>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

467. WHO ICTRP 2019. *Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602): NCT03177239*. Studiennummer des Sponsors: - . Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177239>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

468. WHO ICTRP 2019. *PRISM - A Phase II trial testing alternate schedules of combination Ipilimumab-Nivolumab therapy for patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: ISRCTN95351638. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95351638>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

469. WHO ICTRP 2019. *Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy: NCT02940639*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940639>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

470. WHO ICTRP 2019. *Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types: NCT03012581*. Studiennummer des Sponsors: - . UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012581>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

471. WHO ICTRP 2019. *Special Drug Use-Results Survey of OPDIVO (all case surveillance) [unresectable or metastatic renal cell cancer]*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-184069. ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184069>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

472. WHO ICTRP 2019. *Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02718066*. Studiennummer des Sponsors: - . HUYA Bioscience International (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

473. WHO ICTRP 2019. *Study of the Concentration-effect Relationship of Nivolumab in Patients With Kidney or Lung Cancer: NCT03433534*. Studiennummer des Sponsors: - . University Hospital, Tours (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433534>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

474. WHO ICTRP 2019. *Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02917772*. Studiennummer des Sponsors: - . AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917772>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

475. WHO ICTRP 2019. *The early assessment of the response to Nivolumab of renal cell carcinoma by FDG PET/CT*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000034674. Yokohama City University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034674>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

476. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

477. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

478. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial in patients with renal cell cancer that have had at least one, but no more than three prior cancer treatments and their cancer has gotten worse or did not respond. The study is investigating the safety, tolerability, and clinical activity of investigational drugs MEDI0680 and Durvalumab. The study will look at the effect of these two drugs when given to patients in combination (given together) versus nivolumab given alone: 2016-000323-43*. Studiennummer des Sponsors: - . MedImmune, LLC, a wholly-owned subsidiary of AstraZeneca PLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000323-43-GB>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

479. WHO ICTRP 2020. *A Combination Study of Nivolumab With Ipilimumab in Participants With Untreated Advanced Kidney Cancer Conducted in India: NCT04513522*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513522>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

480. WHO ICTRP 2020. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors (PIVOT-02): NCT02983045*. Studiennummer des Sponsors: - . Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

481. WHO ICTRP 2020. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors: NCT02335918*. Studiennummer des Sponsors: - . Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

482. WHO ICTRP 2020. *A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00011442. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011442>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

483. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: - . Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

484. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

485. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: - . Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

486. WHO ICTRP 2020. *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: NCT02118337*. Studiennummer des Sponsors: - . MedImmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02118337>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

487. WHO ICTRP 2020. *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: 2016-000706-12. Studiennummer des Sponsors: - . Goethe University Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000706-12-DE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

488. WHO ICTRP 2020. *A phase 3 study of nivolumab combined with Cabozantinib (ONO-4538-81/CA2099ER).* Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-184076. ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184076>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

489. WHO ICTRP 2020. *A phase 3 study of nivolumab combined with Ipilimumab(ONO-4538-16).* Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-152852. ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152852>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

490. WHO ICTRP 2020. *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.* Studiennummer des Sponsors: DRKS00007595. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007595>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

491. WHO ICTRP 2020. *A Phase 4 Study of Combination Nivolumab and Ipilimumab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma in India.* Studiennummer des Sponsors: CTRI/2020/10/028626. BRISTOL MYERS SQUIBB INDIA PRIVATE LIMITED (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028626>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

492. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers: NCT03115801.* Studiennummer des Sponsors: - . Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

493. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma.* Studiennummer des Sponsors: DRKS00011221. AIO-Studien-gGmbH

(Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011221>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

494. WHO ICTRP 2020. *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*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00011446. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011446>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

495. WHO ICTRP 2020. *A study combining 2 medications against cancer (Nivolumab and Celecoxib): 2019-000572-41*. Studiennummer des Sponsors: - . Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000572-41-BE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

496. WHO ICTRP 2020. *A study comparing nivolumab monotherapy or the combination of nivolumab and ipilimumab vs placebo in participants with localized Renal Cell Carcinoma: 2016-004502-34*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004502-34-DE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

497. WHO ICTRP 2020. *A Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment Naïve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT04495257*. Studiennummer des Sponsors: - . Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495257>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

498. WHO ICTRP 2020. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: - . Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

499. WHO ICTRP 2020. *A Study of Combination Nivolumab and Ipilimumab Retreatment in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04088500*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088500>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

500. WHO ICTRP 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: - . Boston Biomedical, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

501. WHO ICTRP 2020. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: - . Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

502. WHO ICTRP 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer: NCT03873402*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873402>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

503. WHO ICTRP 2020. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03141177*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

504. WHO ICTRP 2020. *A Study of NKTR-262 in Combination With Beppegaldesleukin (NKTR-214) and With Beppegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT03435640*. Studiennummer des Sponsors: - . Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

505. WHO ICTRP 2020. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014*. Studiennummer des Sponsors: - .

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

506. WHO ICTRP 2020. *A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20): NCT03656718*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656718>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

507. WHO ICTRP 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03872947*. Studiennummer des Sponsors: - . Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

508. WHO ICTRP 2020. *A Study to Compare Treatments for a Type of Kidney Cancer Called TFE/Translocation Renal Cell Carcinoma (tRCC): NCT03595124*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595124>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

509. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Triplet Combination of Bempegaldesleukin (Bempeg/NKTR-214) Plus Nivolumab and Axitinib and the Doublet Combination of Nivolumab and Axitinib in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread: NCT04540705*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04540705>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

510. WHO ICTRP 2020. *A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02996110*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996110>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

511. WHO ICTRP 2020. *An Investigational Immuno-therapy Safety Trial of Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT02596035*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596035>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

512. WHO ICTRP 2020. *An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors: NCT01968109*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968109>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

513. WHO ICTRP 2020. *An Observational Study of Nivolumab in Participants With Advanced Kidney Cancer: NCT03455452*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455452>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

514. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies: NCT04114136*. Studiennummer des Sponsors: - . Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

515. WHO ICTRP 2020. *BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01354431*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354431>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

516. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC: NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: - . Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

517. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors: NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

518. WHO ICTRP 2020. *CD24Fc With Ipilimumab and Nivolumab to Decrease irAE (CINDI): NCT04060407*. Studiennummer des Sponsors: - . OncoImmune, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060407>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

519. WHO ICTRP 2020. *CheckMate 914: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 914*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-173759*. Bristol-Myers Squibb K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173759>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

520. WHO ICTRP 2020. *Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases: NCT02978404*. Studiennummer des Sponsors: - . Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978404>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

521. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition: NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: - . Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

522. WHO ICTRP 2020. *DEC-205/NY-ESO-1 Fusion Protein CDX-1401, Poly ICLC, Decitabine, and Nivolumab in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia: NCT03358719*. Studiennummer des Sponsors: - . Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358719>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

523. WHO ICTRP 2020. *Deferred Cytooreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: The NORDIC-SUN-Trial: NCT03977571*. Studiennummer des Sponsors: - . Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977571>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

524. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: - . CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

525. WHO ICTRP 2020. *Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications: NCT04423029*. Studiennummer des Sponsors: - . Dragonfly Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423029>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

526. WHO ICTRP 2020. *Enhancing patients defense against TB for early recovery*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2020/03/023815. Department of Biotechnology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023815>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

527. WHO ICTRP 2020. *Explorative study for biomarker of nivolumab for renal cell carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCTs051180102. Fujisawa Masato (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180102>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

528. WHO ICTRP 2020. *High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma: NCT03991130*. Studiennummer des Sponsors: - . Gregory Daniels (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991130>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

529. WHO ICTRP 2020. *Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer: NCT02899078*. Studiennummer des Sponsors: - . University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

530. WHO ICTRP 2020. *Identification of gene polymorphisms that predict the efficacy and safety of nivolumab treatment for renal cancer*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000037739. Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037739>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

531. WHO ICTRP 2020. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced*

Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060. Studiennummer des Sponsors: - . University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

532. WHO ICTRP 2020. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study: NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

533. WHO ICTRP 2020. *Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab: NCT04605146*. Studiennummer des Sponsors: - . Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04605146>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

534. WHO ICTRP 2020. *Intermittent Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Ipilimumab and Nivolumab: NCT03126331*. Studiennummer des Sponsors: - . Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126331>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

535. WHO ICTRP 2020. *INTERVAL: Ipilimumab and 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: NCT03692338*. Studiennummer des Sponsors: - . Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03692338>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

536. WHO ICTRP 2020. *Investigation of interindividual factors in nivolumab pharmacokinetics and adverse events in Japanese patients with non-small-cell lung cancer and renal cell cancer*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000041082. Department of Hospital pharmacy (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041082>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

537. WHO ICTRP 2020. *IRX-2 Regimen Combined With Nivolumab in Recurrent/Metastatic Solid Tumors: NCT03758781*. Studiennummer des Sponsors: - . H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758781>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

538. WHO ICTRP 2020. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation: NCT04107168*. Studiennummer des Sponsors: - . CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

539. WHO ICTRP 2020. *Multi-center Trial of ESK981 in Combination With Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03562507*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562507>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

540. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Sitravatinib in Combination With Nivolumab in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03680521*. Studiennummer des Sponsors: - . Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03680521>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

541. WHO ICTRP 2020. *NIVOIGERCC*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCTs031180024*. Onishi Hiroshi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180024>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

542. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab + Ipilimumab With Immunostimulatory Embolization for Stage 4 Renal Cell Carcinoma With Unresected Primary: NCT04429321*. Studiennummer des Sponsors: - . Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429321>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

543. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SAbR) for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02781506*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781506>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

544. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016): NCT01472081*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

545. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214): NCT02231749*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231749>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

546. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03297593*. Studiennummer des Sponsors: - . Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297593>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

547. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab in mRCC Patients: Treg Function, T-cell Access and NK Interactions to Predict and Improve Efficacy: NCT03891485*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute, Naples (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891485>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

548. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed During or After Prior Systemic Anti-angiogenic Regimen: NCT03013335*. Studiennummer des Sponsors: - . UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013335>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

549. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab in Treating Patients With Localized Kidney Cancer Undergoing Nephrectomy: NCT03055013*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055013>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

550. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Kidney Cancer Before Surgery: NCT02595918*. Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595918>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

551. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab (Opdivo(r)) Plus ABI-009 (Nab-rapamycin) for Advanced Sarcoma and Certain Cancers: NCT03190174*. Studiennummer des Sponsors: - . Sarcoma Oncology Research Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190174>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

552. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab Plus Stereotactic Body Radiotherapy in II and III Line of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03469713*. Studiennummer des Sponsors: - . Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469713>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

553. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab Safety Study*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2018/02/012088. BRISTOLMYERS SQUIBB INDIA PRIVATE LIMITED (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012088>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

554. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab With or Without Bevacizumab or Ipilimumab Before Surgery in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Can Be Removed by Surgery: NCT02210117*. Studiennummer des Sponsors: - . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

555. WHO ICTRP 2020. *PAC-1 for Treatment of Refractory, Metastatic Kidney Cancer: NCT03927248*. Studiennummer des Sponsors: - . HealthPartners Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927248>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

556. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies: NCT03126110*. Studiennummer des Sponsors: - . Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

557. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study of Tivozanib in Combination With Nivolumab in Subjects With RCC: NCT03136627*. Studiennummer des Sponsors: - . AVEO

Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136627>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

558. WHO ICTRP 2020. *Phase I Biomarker Study (BMS-936558): NCT01358721*.

Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358721>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

559. WHO ICTRP 2020. *Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients*.

Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000021480. Department of Clinical Research in Tumor Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021480>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

560. WHO ICTRP 2020. *Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Medullary Carcinoma: NCT03274258*. Studiennummer des Sponsors: - . M.D.

Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274258>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

561. WHO ICTRP 2020. *Predictive efficacy of serum soluble PD-L1 on patients with metastatic renal cell carcinoma treated with Nivolumab*. Studiennummer des Sponsors:

JPRN-UMIN000027873. Kobe University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027873>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

562. WHO ICTRP 2020. *Predictive efficacy of serum soluble PD-L1 on patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab*. Studiennummer des Sponsors:

JPRN-jRCTs051180092. Fujisawa Masato (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180092>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

563. WHO ICTRP 2020. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: - . Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

564. WHO ICTRP 2020. *RETROSPECTIVE JAPANESE REAL WORLD STUDY OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB (J-cardinal study)*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000035974. ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035974>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A5 - Studientypen.

565. WHO ICTRP 2020. *Safety of SBRT With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors: NCT04572451*. Studiennummer des Sponsors: - . Jason J. Luke, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04572451>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

566. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine: NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: - . Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

567. WHO ICTRP 2020. *SBRT in Combination With Nivolumab/Ipilimumab in Renal Cell Carcinoma (RCC) / Kidney Cancer Patients: NCT03065179*. Studiennummer des Sponsors: - . University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065179>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

568. WHO ICTRP 2020. *SBRT With Combination Ipilimumab/Nivolumab for Metastatic Kidney Cancer: NCT04090710*. Studiennummer des Sponsors: - . Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04090710>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

569. WHO ICTRP 2020. *Sequential Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2)*

With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors: NCT04142931. Studiennummer des Sponsors: - . Prof. Gal Markel (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04142931>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

570. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial: NCT03878524*. Studiennummer des Sponsors: - . OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

571. WHO ICTRP 2020. *Sitravatinib and Nivolumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer: NCT03015740*. Studiennummer des Sponsors: - . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015740>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

572. WHO ICTRP 2020. *Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC: NCT02771626*. Studiennummer des Sponsors: - . Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

573. WHO ICTRP 2020. *Study in Which Therapy is Either Switched to Nivolumab After 3 Months of Treatment or Therapy is Continued With a Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) and Disease Control: NCT02959554*. Studiennummer des Sponsors: - . AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959554>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

574. WHO ICTRP 2020. *Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab: NCT04074967*. Studiennummer des Sponsors: - . Jason J. Luke, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074967>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

575. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabiralizumab in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers: NCT02526017*. Studiennummer des Sponsors: - . Five Prime Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526017>, abgerufen am:

05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

576. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

577. WHO ICTRP 2020. *Study of Entinostat With Nivolumab Plus Ipilimumab in Previously Treated Renal Cell Carcinoma: NCT03552380*. Studiennummer des Sponsors: - . Roberto Pili (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552380>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

578. WHO ICTRP 2020. *Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03117309*. Studiennummer des Sponsors: - . Michael B. Atkins, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117309>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

579. WHO ICTRP 2020. *Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222*. Studiennummer des Sponsors: - . Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575222>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

580. WHO ICTRP 2020. *Study of Nivolumab and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03172754*. Studiennummer des Sponsors: - . Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03172754>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

581. WHO ICTRP 2020. *Study of Nivolumab for Advanced Cancers in India: NCT03444766*. Studiennummer des Sponsors: - . Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444766>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

582. WHO ICTRP 2020. *Study of Optimized Management of Nivolumab Based on Response in Patients With Advanced RCC (OMNIVORE Study): NCT03203473*.

Studiennummer des Sponsors: - . Toni Choueiri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03203473>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

583. WHO ICTRP 2020. *Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients: NCT02946671.*

Studiennummer des Sponsors: - . Osaka University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946671>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

584. WHO ICTRP 2020. *Study of Sitravatinib, Nivolumab and Ipilimumab in Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma or Other Solid Malignancies: NCT04518046.*

Studiennummer des Sponsors: - . Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518046>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

585. WHO ICTRP 2020. *Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial): NCT02465060.* Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

586. WHO ICTRP 2020. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV: NCT04514484.*

Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

587. WHO ICTRP 2020. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors: NCT03866382.* Studiennummer des Sponsors: - . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382>, abgerufen am:
05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

588. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk*

advanced or metastatic RCC: 2018-004567-31. Studiennummer des Sponsors: - . Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

589. WHO ICTRP 2020. *TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers: NCT03829436*. Studiennummer des Sponsors: - . Tempest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829436>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A1 - Studienpopulation.

590. WHO ICTRP 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: - . Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278>, abgerufen am: 05.11.2020.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-171 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 Abbildung 4-1 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-171: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase 1b wurde durchgeführt, um die dosislimitierende Toxizität und die maximal tolerierte Dosis und somit die empfohlene Dosis von Lenvatinib und Everolimus für die Phase 2 zu ermitteln. Phase 2 wurde durchgeführt zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der Kombination von Lenvatinib und Everolimus bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die weiteren Informationen beziehen sich allein auf die Ergebnisse der Phase 2 Studie.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, 1:1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 1b/2 Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Vier Änderungen des Studienprotokolls wurden bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse durchgeführt. Eine weitere Änderung wurde nach dem primären Datenschnitt vorgenommen. Änderung 1 - Keine relevante Änderung Änderung 2 - Keine relevante Änderung Änderung 3 - Änderung des Einschlusskriteriums Krankheitsprogression: Vorliegen von Evidenz einer Krankheitsprogression nach neun Monaten oder während neun Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Therapie anstatt nach sechs Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Änderung des Einschlusskriteriums Vorangegangene Therapie: Einschluss von Patienten mit einer vorangegangenen Phase von Krankheitsprogression während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Behandlung. Diese Änderung erfolgte, um Patienten einzuschließen, die z. B. zwei vorangegangene gegen VEGF gerichtete Behandlungen erhalten hatten, wovon eine im adjuvanten Setting stattfand. Änderung 4 - Keine relevante Änderung Änderung 5 - Keine relevante Änderung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Jedes der folgenden Einschlusskriterien muss erfüllt sein: - Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom - Histologische oder zytologische Bestätigung eines Nierenzellkarzinoms mit überwiegend klarzelliger Histologie - Dokumentierter Nachweis eines inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) - Radiologischer Nachweis der Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 nach neun oder während neun Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Therapie - Eine vorangegangene Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie (z. B., jedoch nicht ausschließlich, begrenzt auf Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Vatalanib, AV951 / Tivozanib) gegen das inoperable fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom. Dies beinhaltet nicht Krankheitsprogression nach gegen VEGF gerichteter adjuvanter Therapie. - Messbare Erkrankung entsprechend den folgenden Kriterien: - Mindestens eine Läsion von $\geq 1,5$ cm Durchmesser in der Längsachse bei Nicht-Lymphknoten oder eine Läsion von $\geq 1,5$ cm Durchmesser in der kurzen Achse bei Lymphknoten, die gemäß RECIST 1.1 unter Verwendung von Computertomografie / Kernspintomografie (CT / MRT) oder Fotografie seriell messbar sind. - Läsionen, die mittels externer Strahlentherapie (EBRT) oder lokal-regionaler Therapie wie Radiofrequenzablation (RF) behandelt wurden, müssen einen Nachweis der Krankheitsprogression anhand RECIST v. 1.1 erfüllen, um als Zielläsion kategorisiert zu werden. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 - Adäquat kontrollierter Blutdruck mit oder ohne Einnahme blutdrucksenkender Medikamente (Blutdruck $\leq 150 / 90$ mmHg) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb einer Woche vor dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Tag des 1. Behandlungszyklus durfte keine Änderung der antihypertensiven Medikation erfolgen. 9. Adäquate Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL / min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel 10. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als absolute Zahl der Neutrophilen (ANC) ≥ 1.500 / mm³ ($\geq 1,5 \times 10^3$ / μL), Thrombozyten ≥ 100.000 / mm³ ($\geq 100 \times 10^9$ / μL), Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL 11. Adäquate Blutgerinnung definiert als International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ 12. Adäquate Leberfunktion definiert als Bilirubin $\leq 1,5 \times$ upper limit of normal (ULN) (ausgenommen für unkonjugierte Hyperbilirubinämie des Gilbert-Syndroms) und alkalische Phosphatase, Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN bei vorhandenen Lebermetastasen) 13. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) 14. Frauen müssen einen negativen Serum- oder Urinschwangerschaftstest (minimale Sensitivität 25 IU / L oder gleichwertige Einheiten des Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin) zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen, sofern sie nicht vollständig auf Geschlechtsverkehr verzichten oder einen Partner mit durchgeführter Vasektomie und bestätigter Azoospermie haben, sich einverstanden erklären, zwei hocheffektive Verhütungsmethoden zu gebrauchen (z. B. Abstinenz, Intrauterinpessar oder Intrauterinsystem). Postmenopausale Frauen (definiert als Frauen, die seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten amenorrhöisch, im entsprechenden Alter und ohne andere bekannte primäre Ursache sind) oder Frauen mit operativer oder anderweitig belegter Sterilisation (z. B. bilaterale Ligatur der Eileiter durch erfolgte Operation mindestens einen Monat vor Einnahme der ersten Studienmedikation) sind von den genannten Vorgaben ausgeschlossen. Alle Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und hormonale Kontrazeptiva einnehmen, müssen auf einer stabilen Dosis desselben kontrazeptiven Produkts für mindestens vier Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation sein und dasselbe kontrazeptive Produkt während der Studie und weiterhin 30 Tage nach Studienbeendigung einnehmen. 15. Männliche Patienten, die eine Partnerin im gebärfähigen Alter haben, müssen eine hocheffektive kontrazeptive Methode gebrauchen (z. B. Kondom und Spermizid). Die weiblichen Partnerinnen müssen, sofern sie im gebärfähigen Alter sind, eine hocheffektive kontrazeptive Methoden gebrauchen (siehe Kriterium 14). Diese muss mindestens seit Beginn des letzten Menstruationszyklus vor Einnahme der ersten Studienmedikation, während der gesamten Studienzeit und weiterhin 30 Tage nach Studienbeendigung eingenommen worden sein. Eine Ausnahme besteht bei sexueller Abstinenz oder bei erfolgreich durchgeführter Vasektomie mit bestätigter Azoospermie oder bei erfolgter Sterilisation des weiblichen Partners oder anderweitig bestätigter Sterilität.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Patienten, die in die Teilnahme an der Studie freiwillig einwilligen und sich für die Dauer der Studie genau nach dem Studienprotokoll richten können. Ausschlusskriterien Trifft eines der folgenden Kriterien zu, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen: 1. Patienten mit Metastasen im ZNS 2. Mehr als eine Krankheitsprogression während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Behandlung gegen das fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom (beinhaltet nicht Krankheitsprogression nach VEGF-zielgerichteter adjuvanter Behandlung) 3. Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib oder einem mTOR-Inhibitor 4. Patienten, die innerhalb der letzten 21 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eine Therapie gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben oder innerhalb der letzten 30 Tage mit einem Prüfwirkstoff behandelt wurden. Durch vorherige Therapien gegen die Krebserkrankung verursachte Toxizitäten müssen sich zurückgebildet haben. 5. Schwere Operation innerhalb von drei Wochen vor Erhalt der ersten Studientherapie 6. Bei Patienten mit einem Ergebnis von > 1 + beim Test auf Proteinurie wird für 24 Stunden Urin für eine quantitative Analyse der Urinproteine gesammelt. Patienten mit einem Urinproteinwert von ≥ 1 g/24-Stunden werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. 7. Unkontrollierte Diabetes definiert als Nüchternblutglukosewert > 1,5 x ULN 8. Nüchtern gemessenes Gesamtcholesterin > 7,75 mmol / L (> 300 mg/dl) 9. Nüchtern gemessenes Triglycerid > 2,5 x ULN 10. Magen-Darm-Malabsorption oder jeglicher andere Zustand, der laut Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib oder Everolimus haben könnte 11. Erhebliche kardiovaskuläre Funktionsstörungen: Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz höher als New York Heart Association (NYHA) Klasse II, instabile Angina, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Herzrhythmusstörungen, die eine medizinische Versorgung erfordern. 12. Verlängerung des QTc-Zeit auf > 480 ms 13. Blutungs- oder thrombotische Störungen, die die Einnahme von Antikoagulantien, wie Warfarin oder ähnliche Mitteln erfordern und die eine therapeutische Überwachung der INR erfordern (Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) ist erlaubt) 14. Aktive Hämoptyse (ausgehustetes hellrotes, bluthaltiges Sekret von mindestens 0,5 Teelöffel) innerhalb von drei Wochen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation 15. Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Aktive Malignität (außer Nierenzellkarzinom, lokales Melanom in-situ, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder ein Zervixkarzinom in-situ) innerhalb der letzten 24 Monate 17. Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe) und / oder Überempfindlichkeit gegenüber Rapamycine (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder einen der Hilfsstoffe 18. Alle medizinischen oder anderen Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden 19. Schwangere oder Frauen, die stillen 20. Medizinische Notwendigkeit für die Fortführung einer Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	Multizentrisch 37 Zentren in fünf Ländern (Polen: 4; Spanien: 4; Tschechien: 5; UK: 11; USA: 13).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppen Lenvatinib und Everolimus (Afinitor[®]) wurde täglich in 28-Tage Zyklen in folgenden Dosierungen oral verabreicht: - Arm A (Kombinationstherapiearm): Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette); Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung - Arm B (Lenvatinib-Arm): Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel); Einnahme einmal täglich (präferiert am Morgen, orale Verabreichung) Kontrollgruppe - Arm C (Everolimus-Arm): Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten); Einnahme einmal täglich (präferiert am Morgen, orale Verabreichung) Patienten im Kombinationstherapiearm (Arm A) nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielgröße: - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung des Progresses vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Die Auswertung des Endpunkts PFS basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. Sekundäre Zielgrößen: - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-Follow-up-Patienten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren. • Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), definiert als der Anteil von Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweise Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts ORR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. • Disease Control Rate (DCR), definiert als der Anteil von Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweise Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen oder stabilem Krankheitsverlauf (Stable Disease ≥ 7 Wochen nach Randomisierung); bestimmt gemäß RECIST 1.1. Die Auswertung des Endpunkts DCR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. • Clinical Benefit Rate (CBR), definiert als der Anteil von Patienten mit CR oder mit PR oder mit langfristig stabilem Krankheitsverlauf (Durable Stable Disease ≥ 23 Wochen) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt gemäß RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts CBR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. • Durable Stable Disease Rate, definiert als der Anteil von Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf (Stable Disease ≥ 23 Wochen) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt gemäß RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts Durable Stable Disease Rate basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. • Pharmakokinetisches Profil von Lenvatinib in Mono- und Kombinationstherapie • Verträglichkeit von Lenvatinib in Mono- und Kombinationstherapie Explorative Zielgrößen: • Blutbiomarker, die mit den Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie korrelieren • Tumorbiomarker, die mit den Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie korrelieren • DNA-Sequenzvariabilität in Bezug auf die Absorption, Verteilung, Metabolismus, Exkretion und Anfälligkeit für unerwünschte Ereignisse von Lenvatinib
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung beruhte auf den folgenden Annahmen: • Exponentielle Ereignisverteilung • HR von 0,67 mit 70 % Power unter Verwendung eines einseitigen Alpha-Niveau von 15 % für den Vergleich der Behandlungsgruppen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Steigerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 7,5 Monaten) Die Anzahl tatsächlich beobachteter PFS-Ereignisse sollte verwendet werden, um den Hazard-Ratio der beschriebenen Vergleiche zu berechnen. Basierend auf den oben genannten Annahmen sind insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignisse für die finalen Analysen erforderlich. Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von 150 Patienten. 153 wurden in die Studie eingeschlossen. Die Anzahl der unter obiger Annahmen bestimmter PFS-Ereignisse wurde mit Hilfe der East 5.1 Software berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon (dynamic balancing procedure) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Everolimus; Arm B: Lenvatinib; Arm C: Everolimus). Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren „Hämoglobin“ (zwei Ausprägungen: Männer: ≤ 13 g/dL und > 13 g/dL; Frauen: $\leq 11,5$ g/dL und $> 11,5$ g/dL) und „korrigiertem Serumkalzium“ (zwei Ausprägungen: ≥ 10 mg/dL und < 10 mg/dL).
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	Die Zuteilungssequenz erfolgte durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice and Web Response Systems (IxRS). Die Randomisierung wurde nach der Minimisations-Methode nach Pocock und Simon durchgeführt. Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen und mit Hilfe des IxRS Patienteninformationen registriert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screeningnummer in eine Randomisierungsnummer umgewandelt, sofern der Patient randomisiert wurde. Die Behandlungssequenz war für den Patienten und den Behandler nicht vorhersehbar, da sie mittels IxRS verdeckt ermittelt wurde (Allocation Concealment).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/	Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
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?	Da es sich um eine Open-label Studie handelt, waren weder das Studienpersonal, noch die Patienten verblindet hinsichtlich der Studienbehandlung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	PFS (Progression Free Survival) - Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet. - Für die Ermittlung des medianen PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die kumulativen PFS-Wahrscheinlichkeiten wurden zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. - Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. OS (Overall Survival) - Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Behandlung“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. - Die mediane Überlebenszeit und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monate wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für jeden Therapiearm berechnet und mit den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. - Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL für Männer und $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. ORR (Objective Response Rate) - ORR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson für jeden Therapiearm - Berechnung des p-Wertes mittels des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher - Berechnung des RR für jeden Vergleich der Behandlungen DCR (Disease Control Rate) / CBR (Clinical Benefit Rate) / Durable Stable Disease Rate - DCR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson für jeden Studienarm - Berechnung des p-Wertes mittels des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher - Berechnung des RR für jeden Vergleich der Behandlungen Verträglichkeit - Darstellung mittels deskriptiver Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen - PFS (unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards) Sensitivitätsanalysen für PFS - A priori geplante Analyse zu PFS (stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit ECOG PS (0 vs. 1) als Stratifizierungsfaktor) - Klinische Progression als PFS-Ereignis - Zensierte Patienten mit einem dokumentierten Progress, der einzig auf einem Pleuraerguss als neue Läsion basiert - Einschluss aller Todesfälle und Patienten mit Krankheitsprogression. Dies gilt auch für Patienten mit fehlenden Daten, für Patienten, die eine andere Krebstherapie erhalten haben oder für Patienten, bei denen die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde. - Zum Ende der Behandlung zensierte Patienten, wobei die Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auf dem Ende der Behandlung wie im CRF dokumentiert basiert und nicht auf dem vom Prüfarzt festgelegtem Ende der Behandlung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Analyse Cox-Regression mit Adjustierung für vordefinierte Kovariaten. Diese wurden nach Datenschnitt festgelegt: Hämoglobin, korrigiertes Serumkalzium, Alter, Geschlecht, Ethnische Gruppe, ECOG-PS, Region und Hypertonie zu Studienbeginn.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-1 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=153 - Arm A: N=51 - Arm B: N=52 - Arm C: N=50 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung bekommen haben: N=153 - Arm A: N=51 - Arm B: N=52 - Arm C: N=50 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=153 - Arm A: N=51 - Arm B: N=52 - Arm C: N=50 Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N=153 - Arm A: N=51 - Arm B: N=52 - Arm C: N=50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Studienarm: Arm A, N=19: - Unerwünschte Ereignisse: N=9 (17,6 %) - Entscheidung des Patienten: N=3 (5,9 %) - Widerruf der Zustimmung: N=1 (2,0 %) - Andere: N=6 (11,8%) - Klinische Progression: N=5 (9,8 %) - Tod aufgrund klinischer Progression: N=1 (2,0 %) Arm B, N=16 - Unerwünschte Ereignisse: N=11 (21,2 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Andere: N=5 (9,6 %) - Klinische Progression: N=3 (5,8 %) - Tod aufgrund klinischer Progression: N=1 (1,9 %) - Entscheidung des Prüfers: N=1 (1,9 %) Arm C, N=12: - Unerwünschte Ereignisse: N=5 (10,0 %) - Entscheidung des Patienten: N=1 (2,0 %) - Andere: N=6 (12,0 %) - Klinische Progression: N=4 (8,0 %) - Tod aufgrund klinischer Progression: N=0 (0,0 %) - Palliative Strahlentherapie: N=1 (2,0 %) - Mangelnde Compliance: N=1 (2,0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 16.03.2012 gab der erste Patient seine informierte freiwillige Zustimmung zur Studienteilnahme in der Phase 2 Studie. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Primäranalysen fand am 13.06.2014 statt. Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt oder bis Widerruf der Einwilligung eines Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle acht Wochen bei allen Patienten durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendeten, wurden ebenfalls alle acht Wochen nachbeobachtet bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alaninaminotransferase; CBR: Clinical Benefit Rate; cm: Zentimeter (centimètre); CRF: Case Record Form; CT: Computertomografie; DCR: Disease Control Rate; dL: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBRT: External Beam Radiation Therapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EudraCT: European Clinical Trials Database; FAS: Full Analysis Set; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IND: Investigational New Drug; INR: International Normalized Ratio; IU: International Unit (Internationale Einheit); IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; L: Liter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; min: Minute (minute); mm³: Kubikmillimeter; mmHG: Millimeters of Mercury; mmol: Millimolar; mRCC: metastatic Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); MRT: Magnetresonanztomografie; ms: Millisekunde; MTD: Maximum Tolerated Dose; mTOR: mechanistic Target Of Rapamycin; NMH: niedermolekulares Heparin; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PVC: Polyvinylchlorid; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RF: Radiofrequenzablation; SDR: Stable Disease Rate; UK: United Kingdom; ULN: Upper Limit of the Normal (oberer Normwert); USA: United States of America; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; ZNS: Zentralnervensystem; z. B.: zum Beispiel; µL: Mikroliter		

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

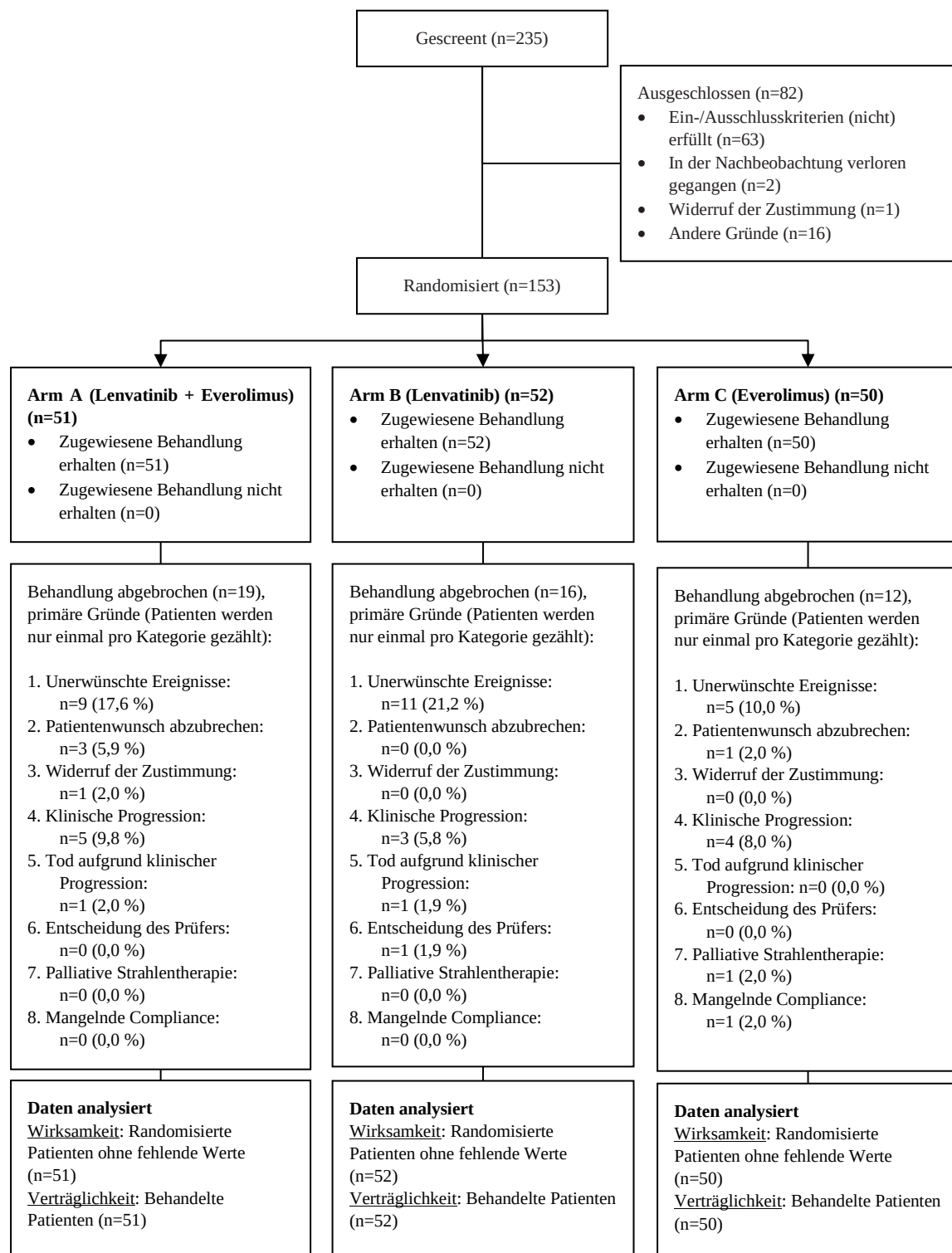


Abbildung 4-1: Flow-Chart der Patienten in der Studie 205

Die Beschreibung der Methodik der für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie METEOR findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Cabozantinib (CABOMETYX[®]) des pharmazeutischen Unternehmers Ipsen Pharma GmbH.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205

Studie: Studie 205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, E7080-G000-205	205

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte rein zufällig mittels eines zentralen unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice and Web Response System (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die formale Qualität der Studie 205 ist im Sinne der EbM als sehr gut anzusehen, da die Randomisierung zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt wurde. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS; bestimmt mittels IIR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete und unabhängige Bewertung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1) und zusätzlich eine unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR) durchgeführt wurde. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Verträglichkeit**Endpunkt: UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set, SAS). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des Safety Analysis Sets erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des Safety Analysis Sets erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der SUE wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des SAS. In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts
Verträglichkeit.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial
beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE, die zum Therapieabbruch führten, wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des SAS. In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die

mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials der für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie METEOR findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Cabozantinib (CABOMETYX®) des pharmazeutischen Unternehmers Ipsen Pharma GmbH.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

- ☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

- ☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- ☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- ☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- ☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen

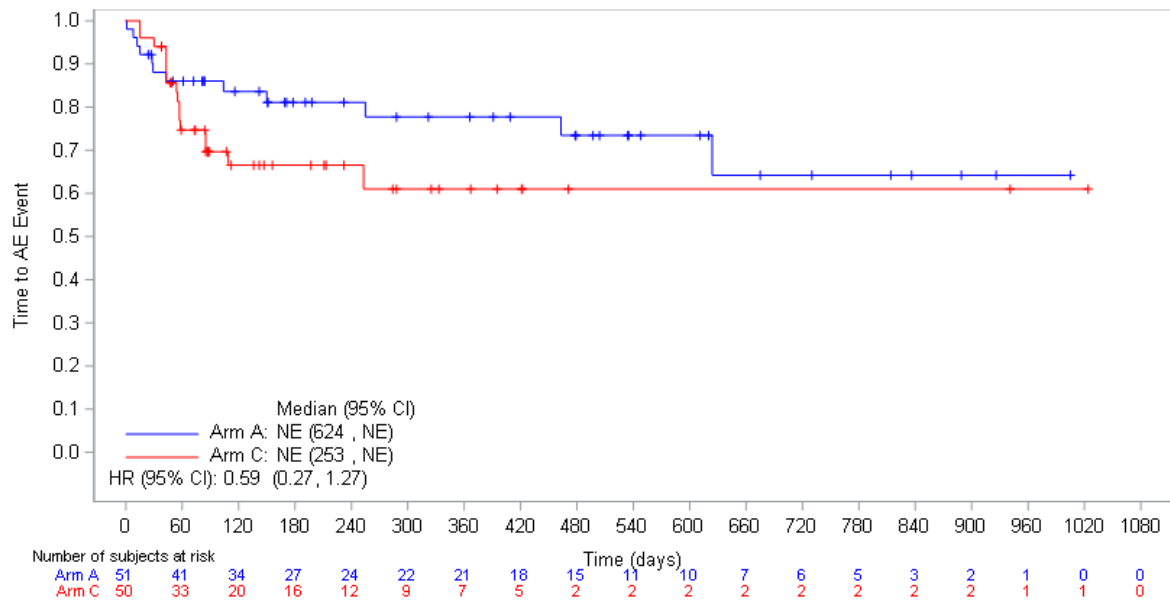
Antikrebstherapie nach Abbruch der Behandlung aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 13.06.2014)

	Lenvatinib + Everolimus (N=51) n (%)	Everolimus (N=50) n (%)
Anzahl der Patienten, die nach dem Abbruch der Behandlung eine Krebstherapie erhalten haben	13 (25,5)	16 (32,0)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor	7 (13,7)	12 (24,0)
Axitinib	6 (11,8)	10 (20,0)
Pazopanib	1 (2,0)	1 (2,0)
Bevacizumab	0	1 (2,0)
Sunitinib	0	2 (4,0)
Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor	5 (9,8)	1 (2,0)
Everolimus	5 (9,8)	1 (2,0)
Monoclonal Antibody (mAb)	1 (2,0)	0
Monoclonal Antibodies	1 (2,0)	0
Cytokine	0	2 (4,0)
Interferon	0	2 (4,0)
Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)	0	2 (4,0)
Protein Kinase Inhibitors	0	2 (4,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einer Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung Eisai Inc. 2015a		

Antikrebstherapie nach Abbruch der Behandlung aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.07.2015)

	Lenvatinib + Everolimus (N=51) n (%)	Everolimus (N=50) n (%)
Anzahl der Patienten, die nach dem Abbruch der Behandlung eine Krebstherapie erhalten haben	18 (35,3)	18 (36,0)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor	9 (17,6)	13 (26,0)
Axitinib	6 (11,8)	12 (24,0)
Pazopanib	1 (2,0)	1 (2,0)

	Lenvatinib + Everolimus (N=51) n (%)	Everolimus (N=50) n (%)
Sorafenib	1 (2,0)	0
Sunitinib	1 (2,0)	2 (4,0)
Bevacizumab	0	1 (2,0)
Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor	5 (9,8)	2 (4,0)
Everolimus	5 (9,8)	2 (4,0)
Andere Antikrebstherapie	2 (3,9)	0
Various Therapeutic Radio	1 (2,0)	0
Zoledronic Acid	1 (2,0)	0
Monoclonal Antibody (mAb)	1 (2,0)	0
Monoclonal Antibodies	1 (2,0)	0
Cytokine	0	2 (4,0)
Interferon	0	2 (4,0)
Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)	0	2 (4,0)
Protein Kinase Inhibitors	0	2 (4,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einer Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung Eisai Inc. 2020b		

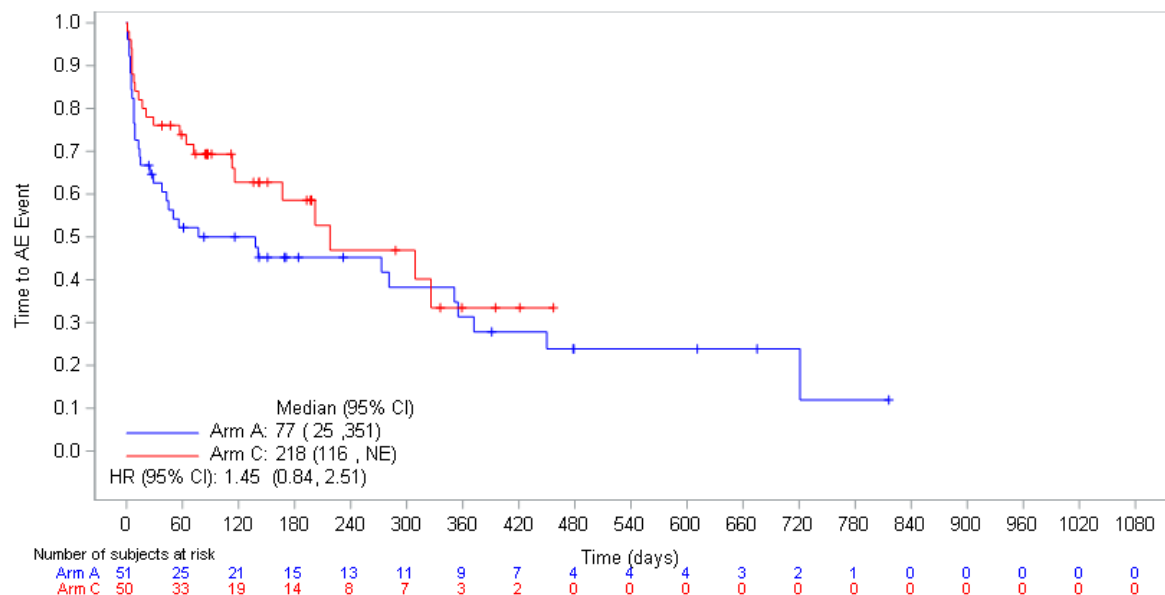


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



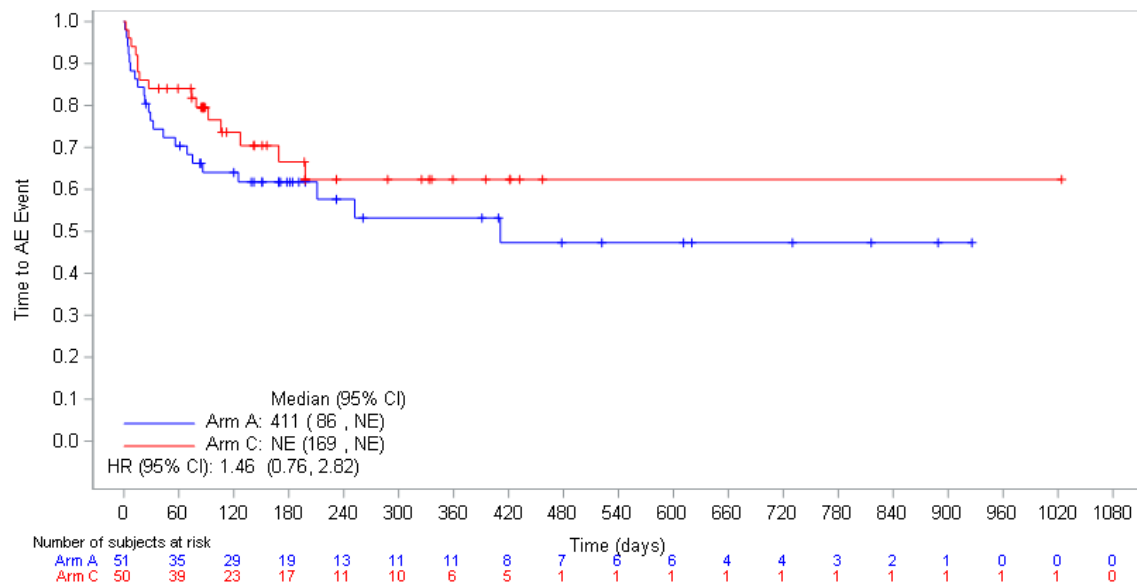
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und“

Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

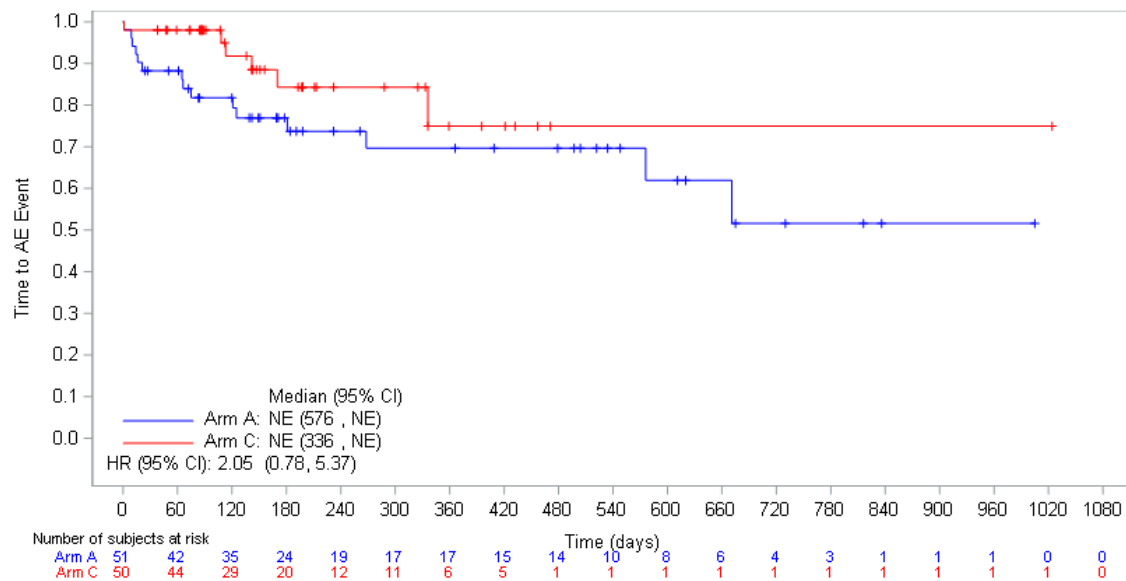


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

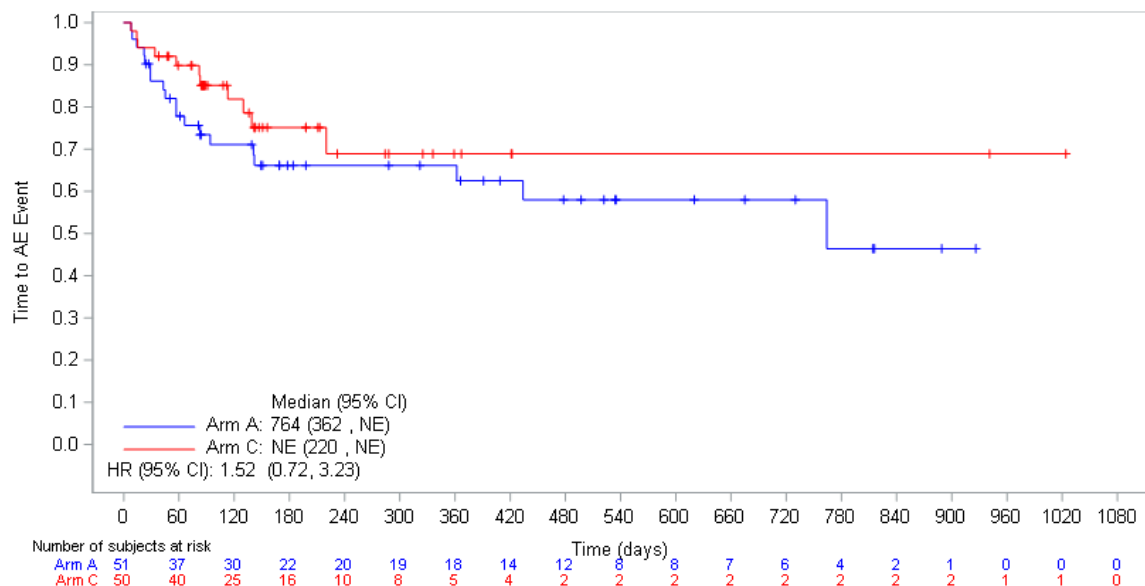


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

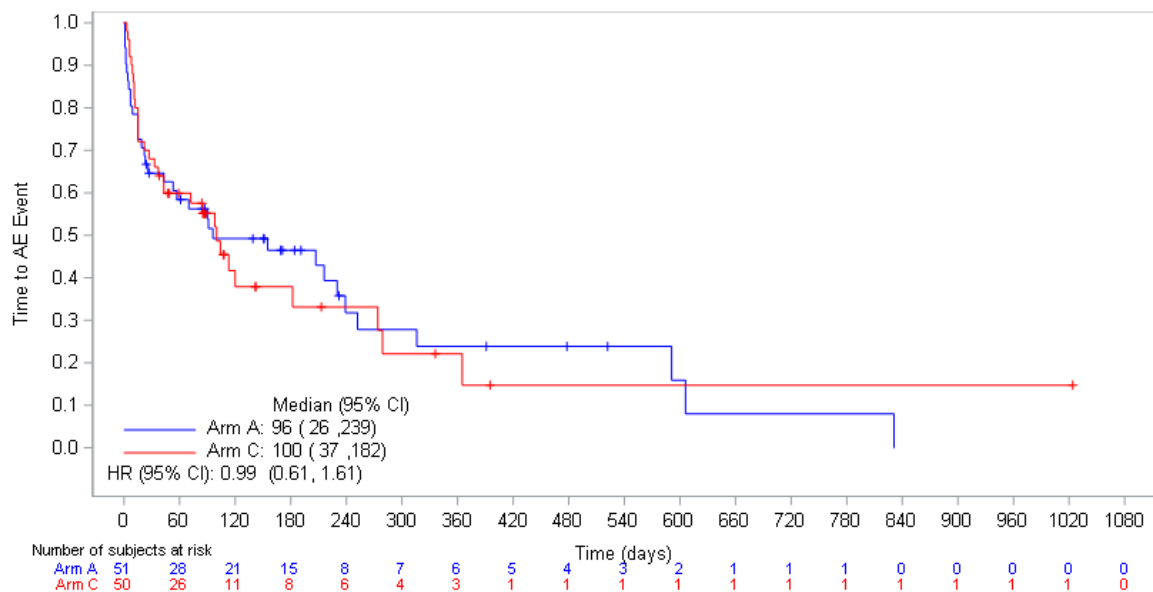


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

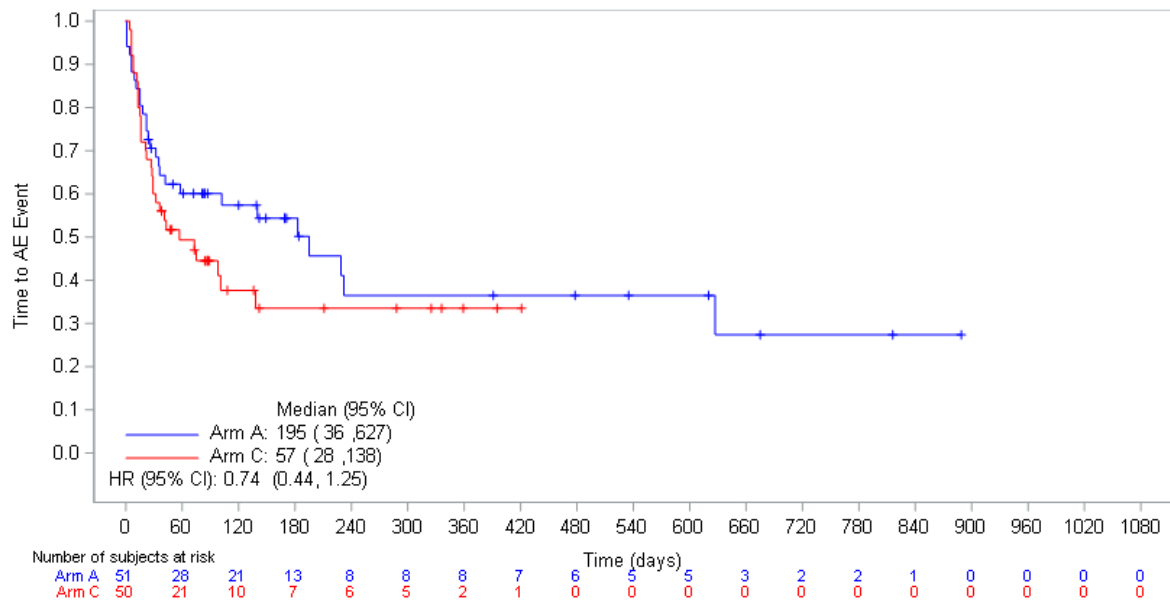


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

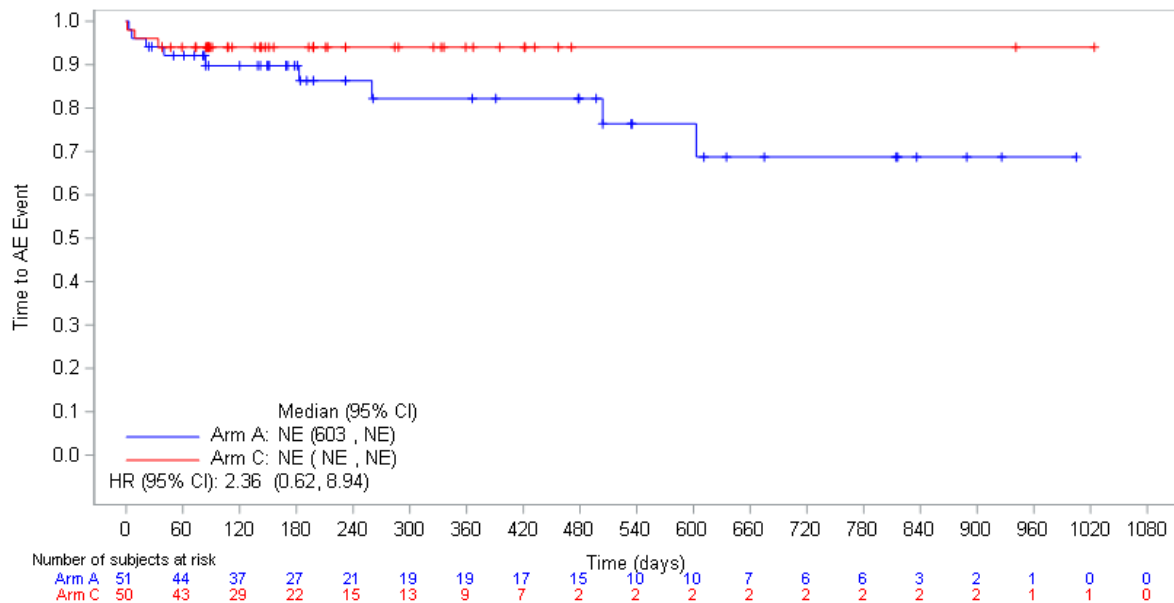


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

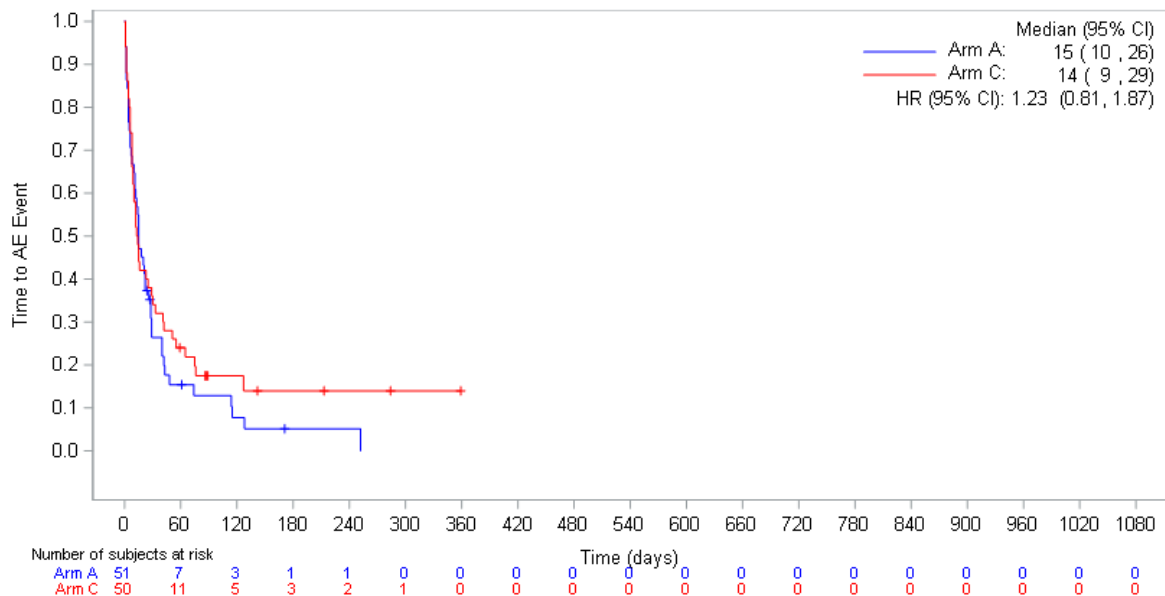


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Augenerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

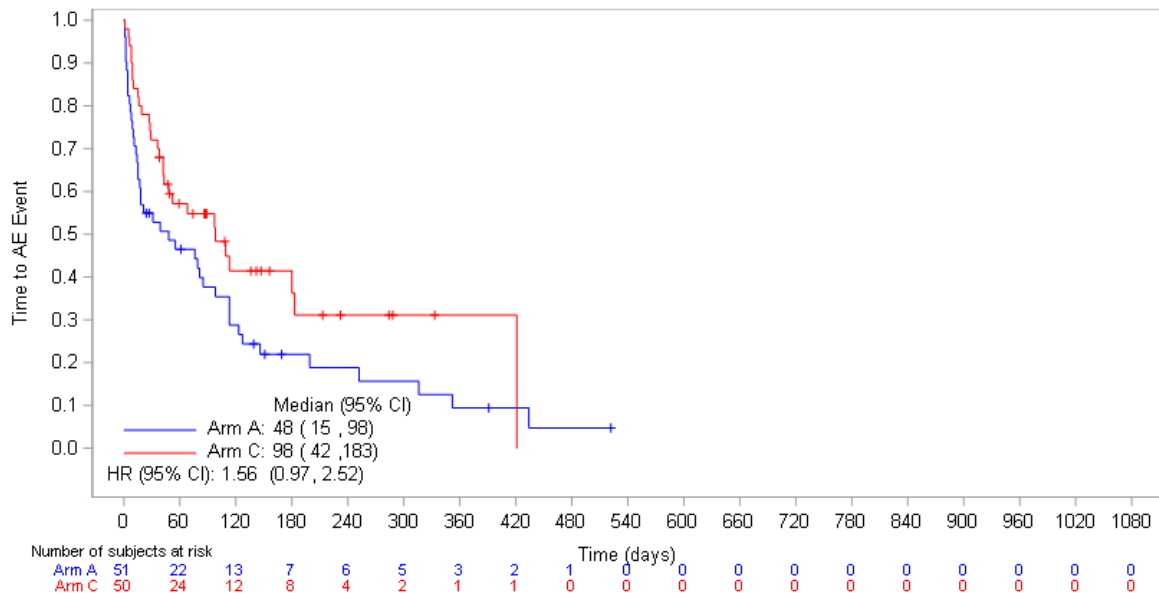


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

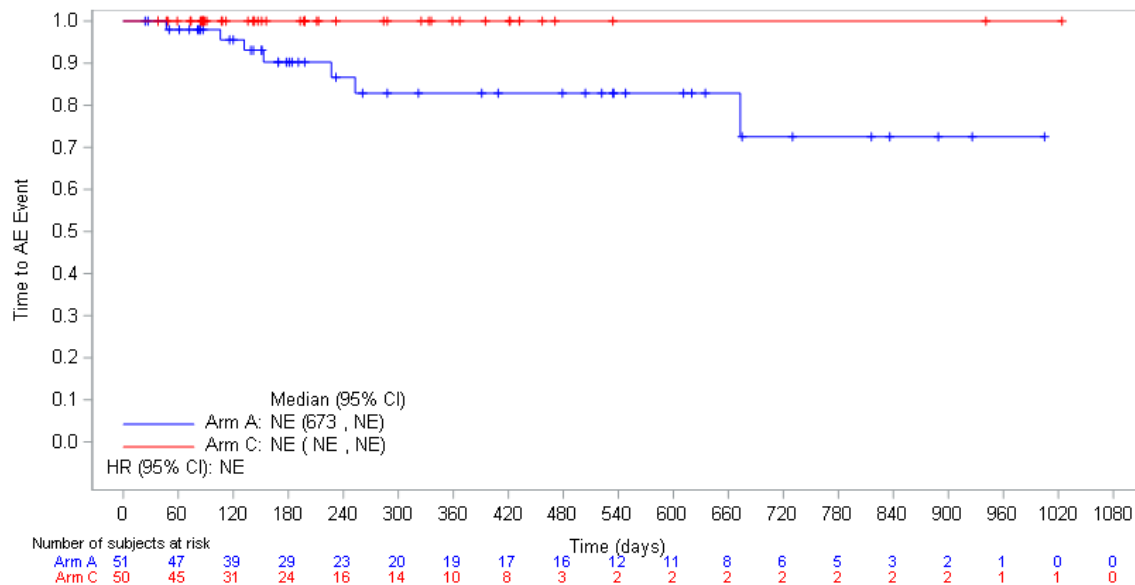


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

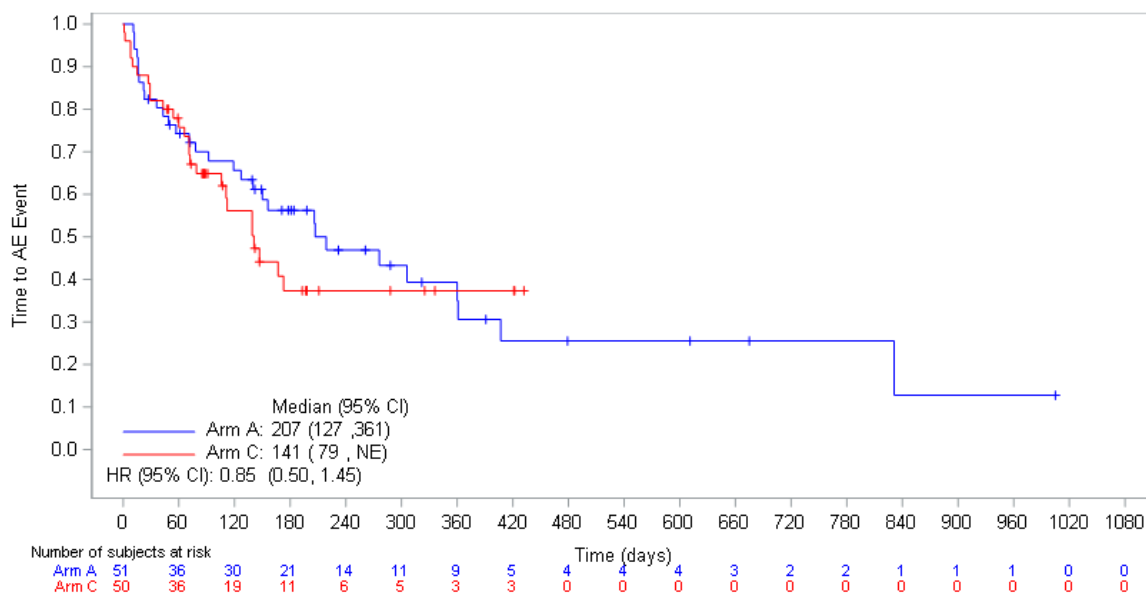


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Affektionen der Leber und Gallenblase“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

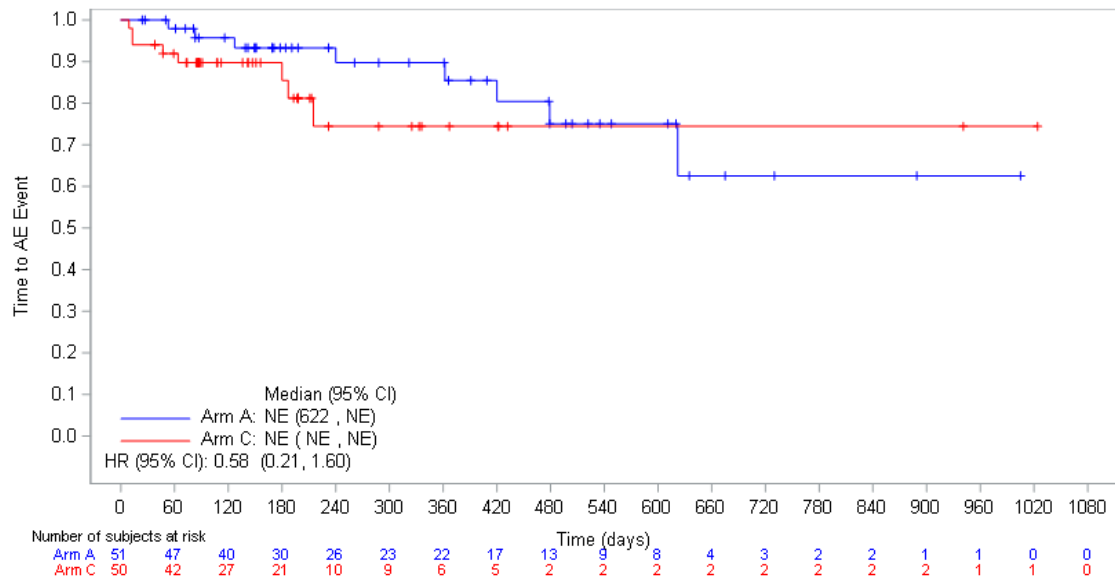


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

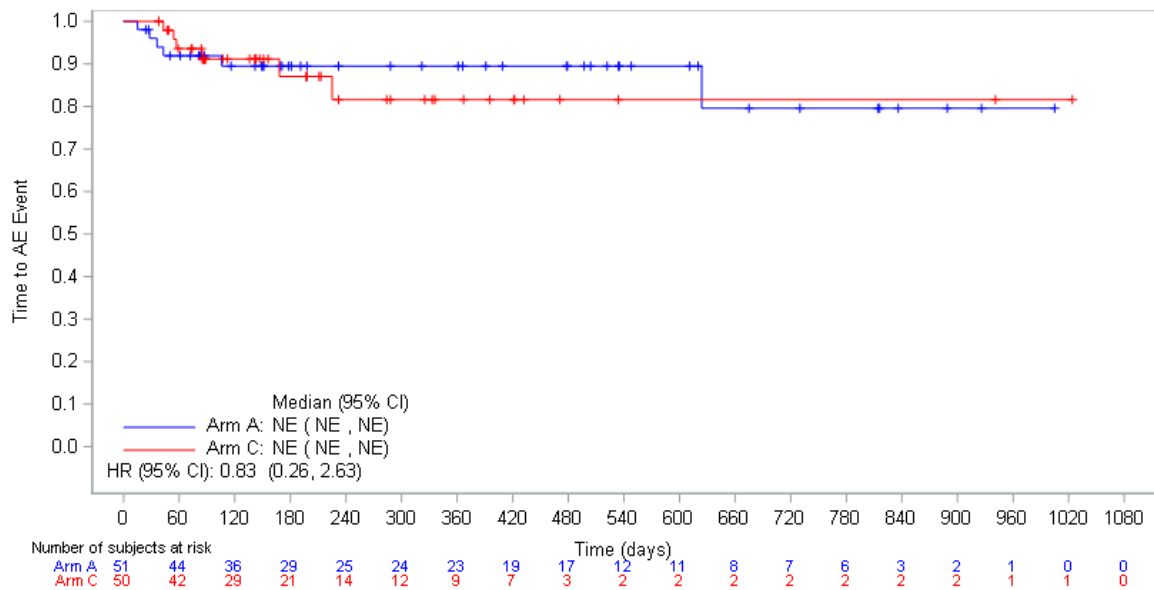


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



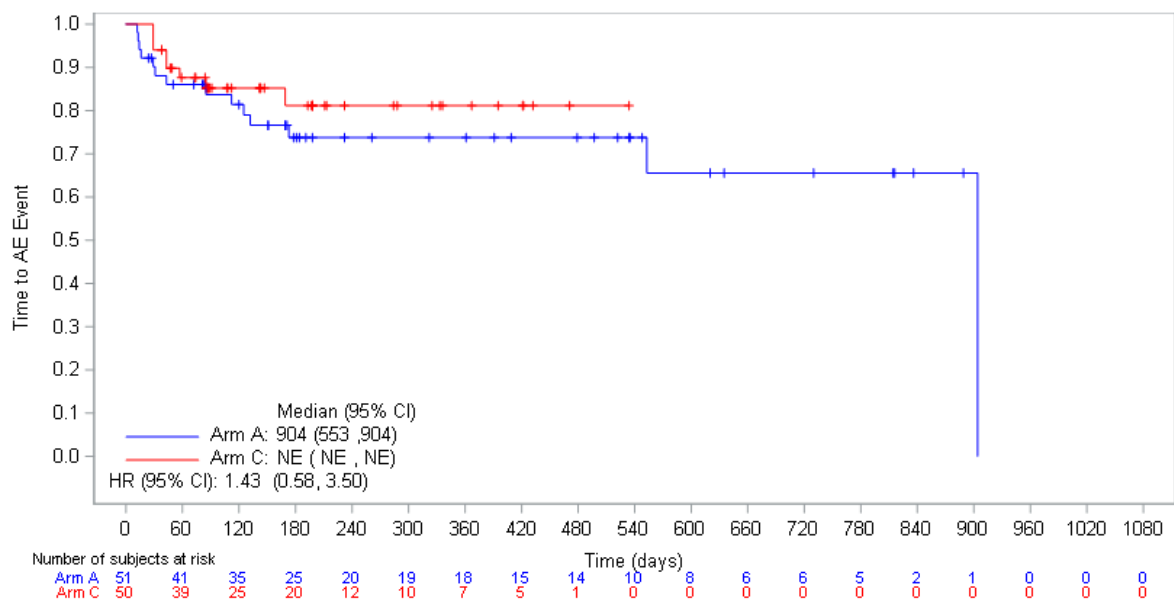
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



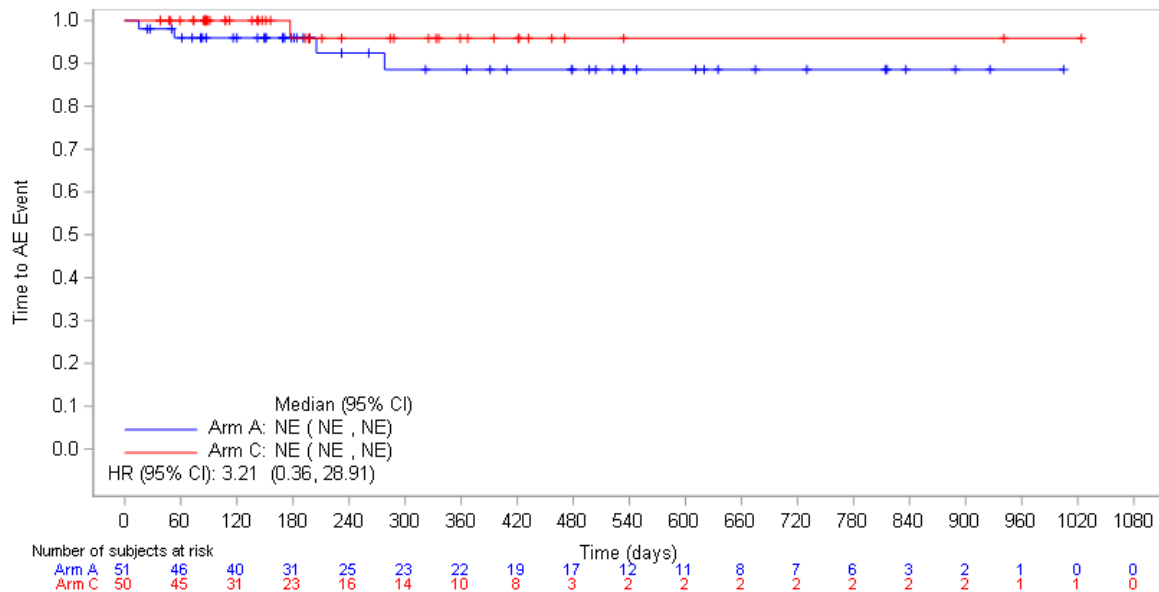
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

„Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

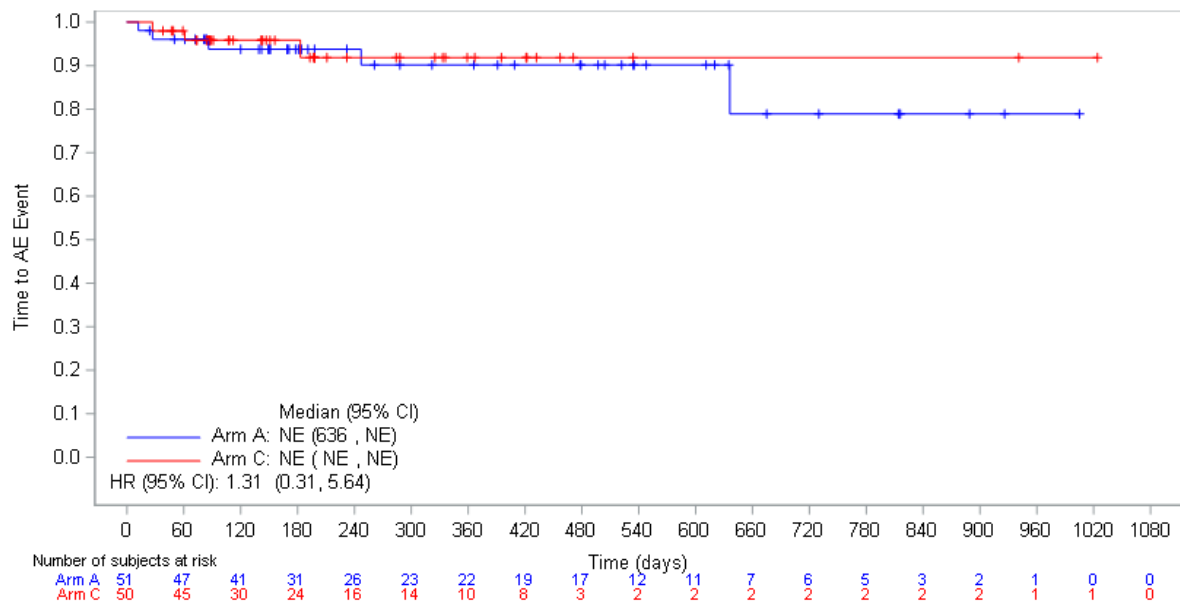
„Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



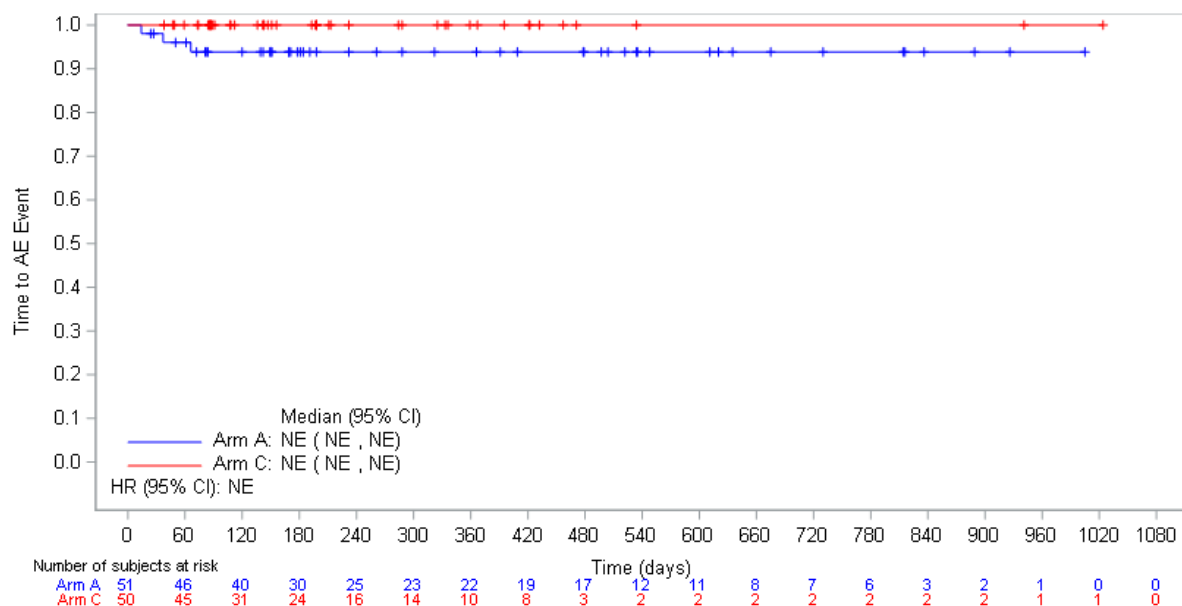
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

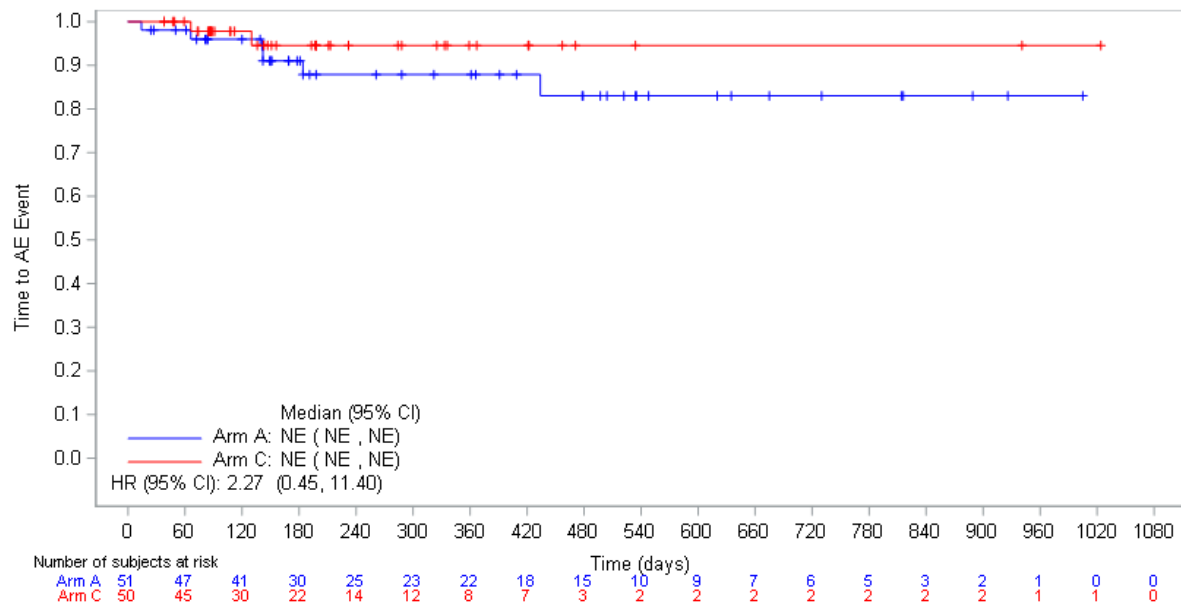
„Psychiatrische Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

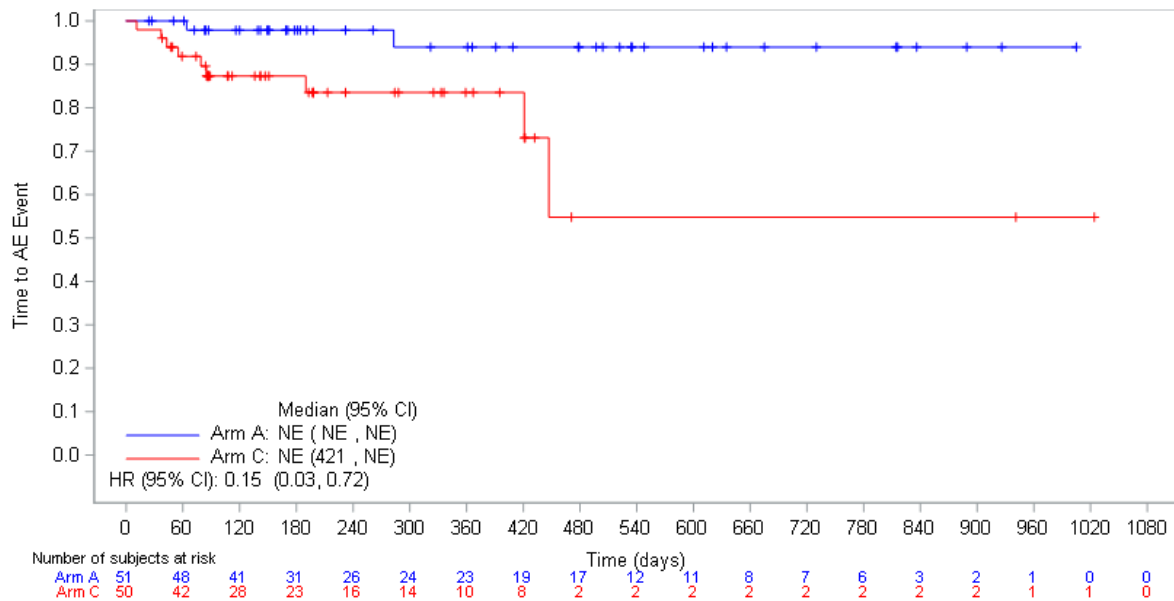
„Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



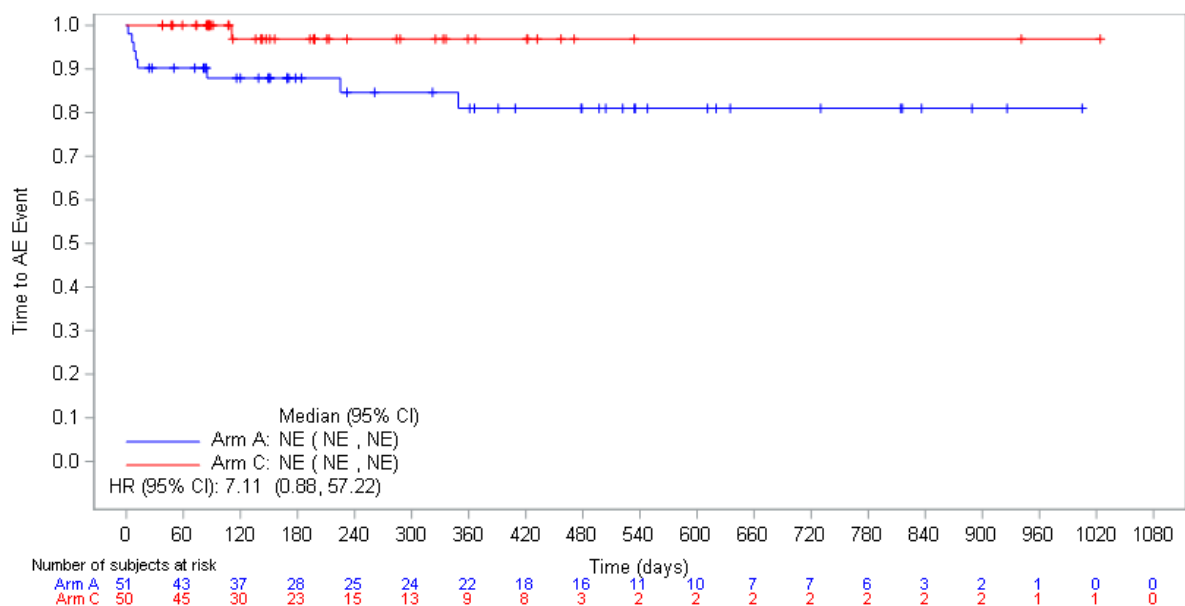
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

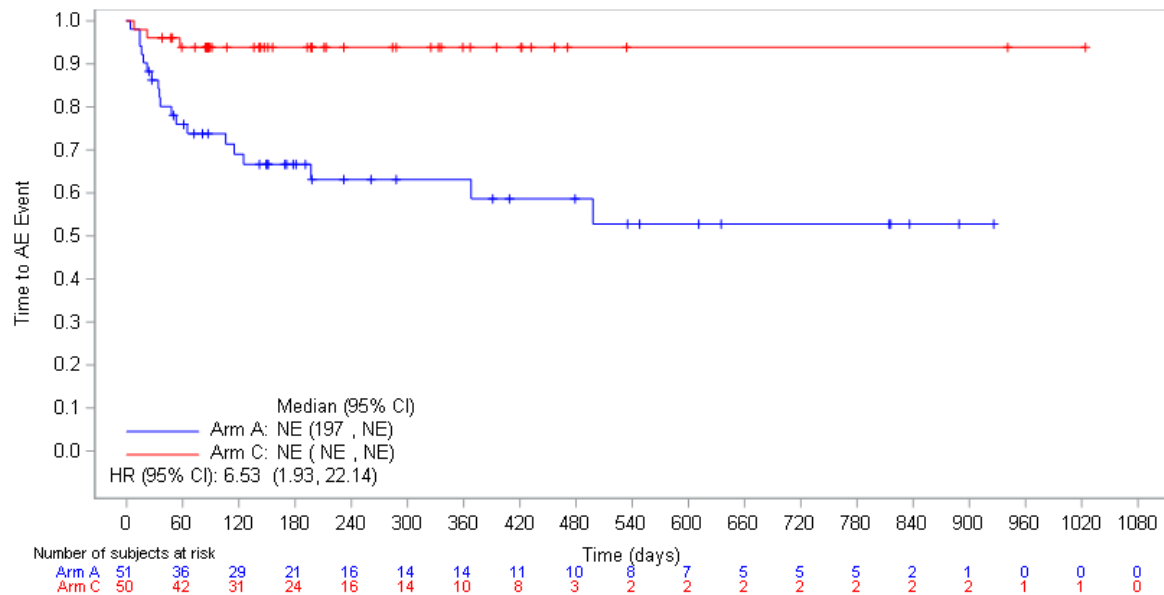
„Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

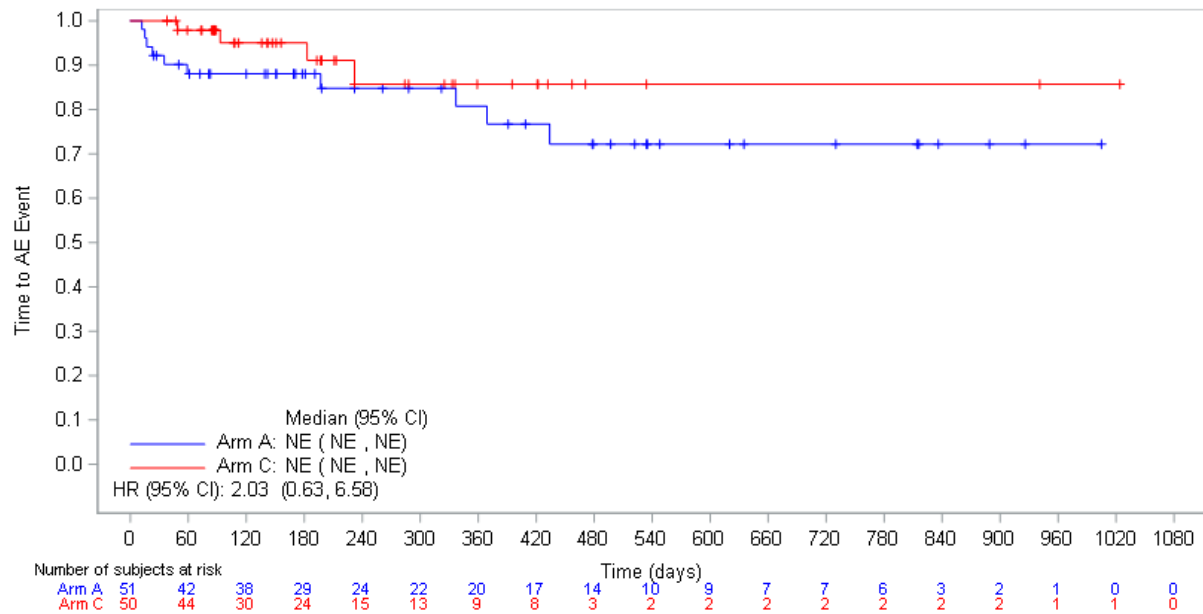
„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



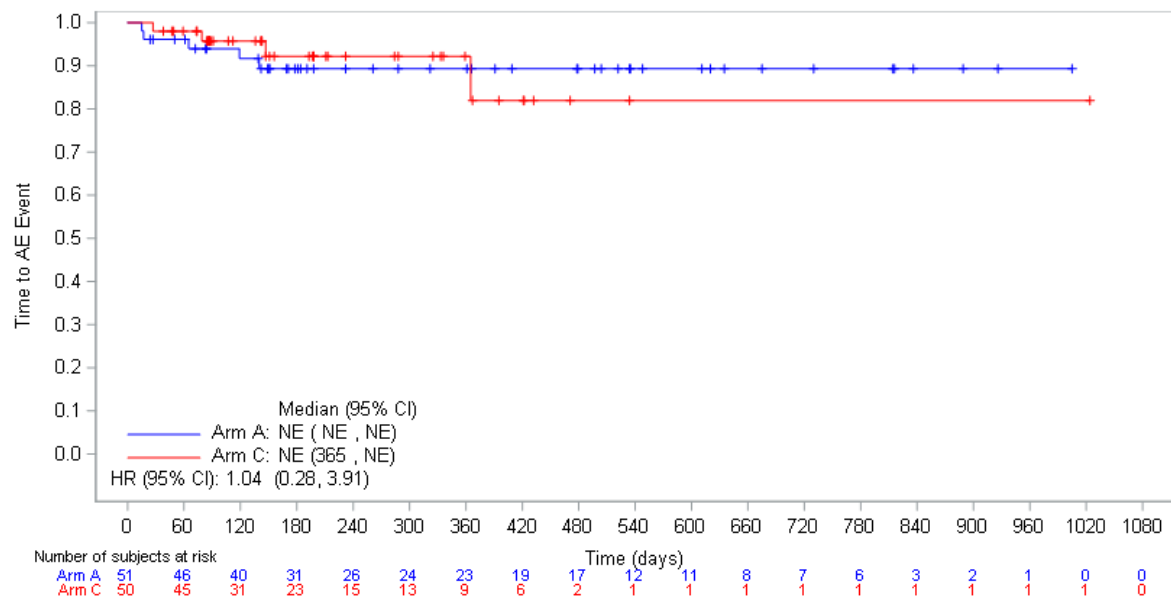
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



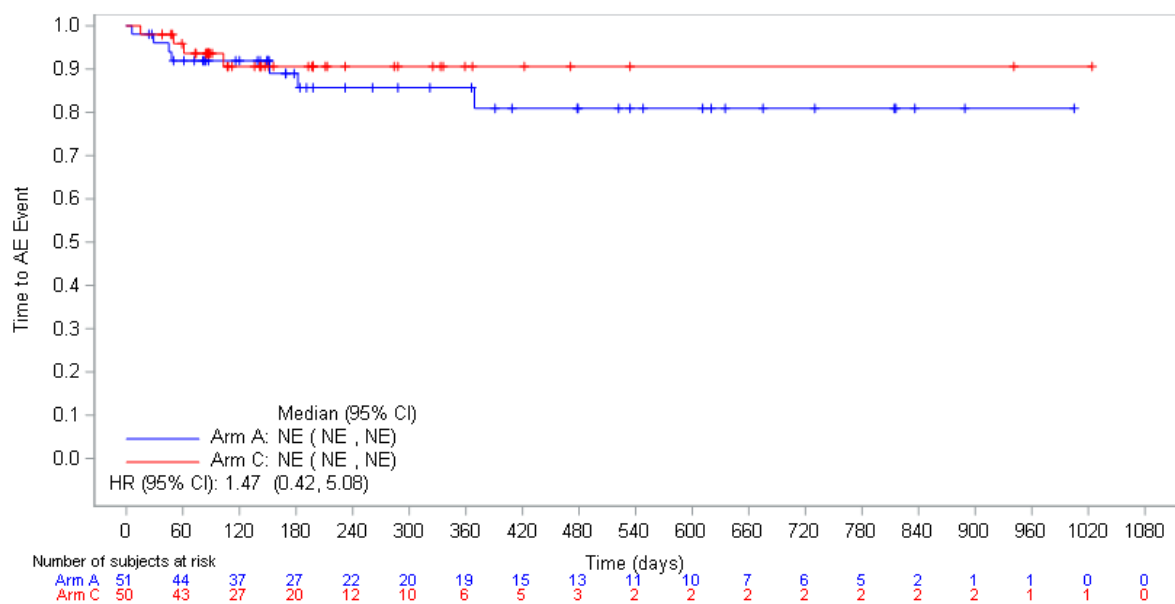
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC

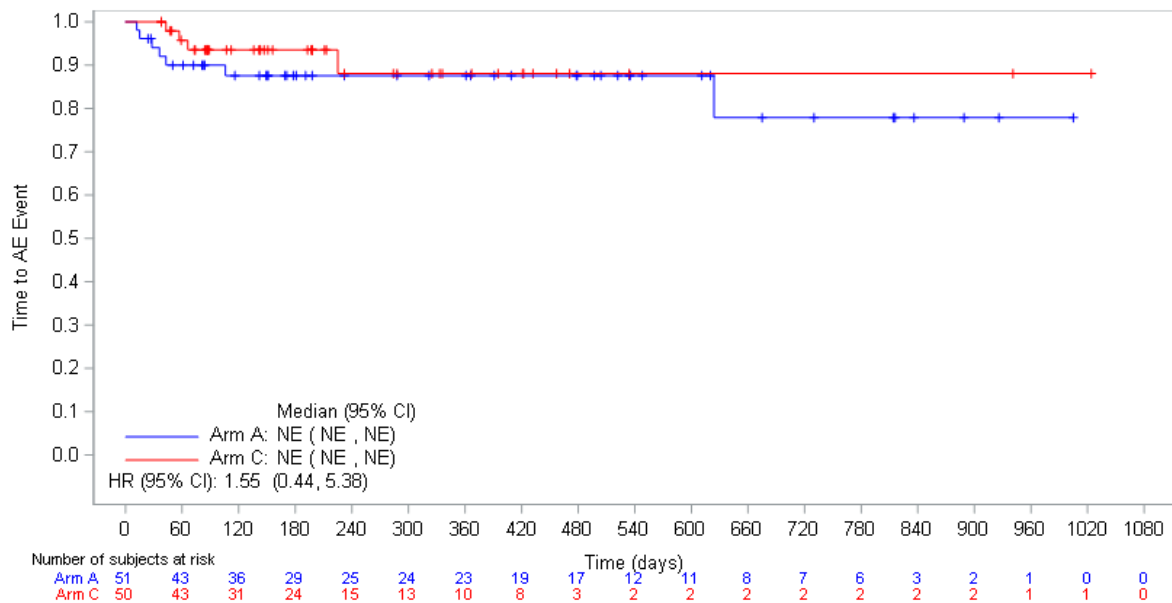
„Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval);

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

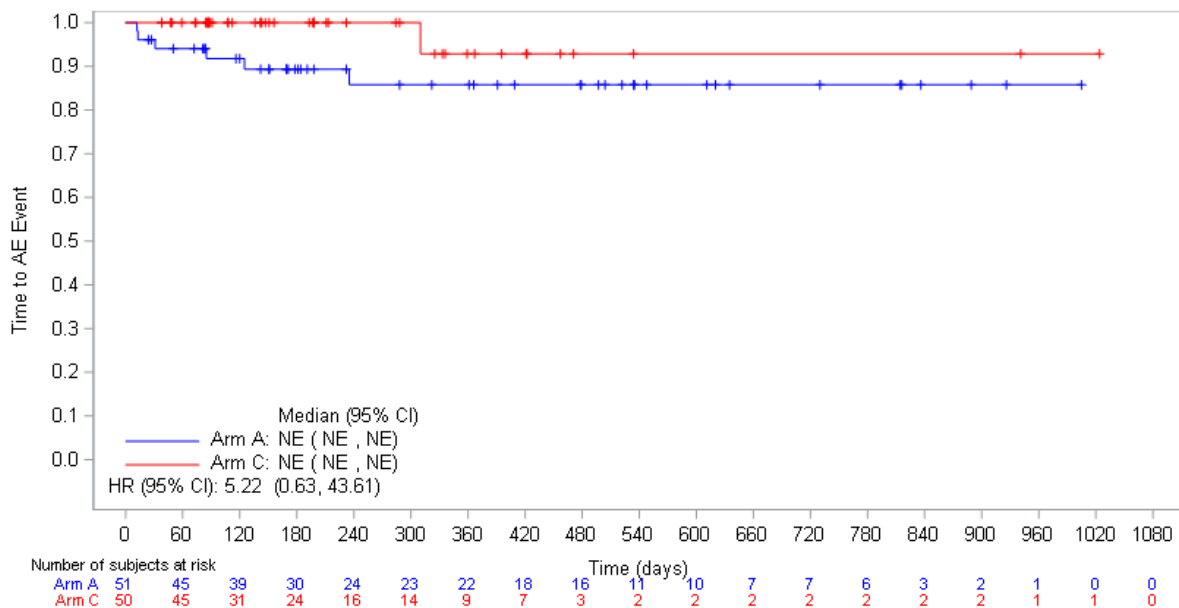


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

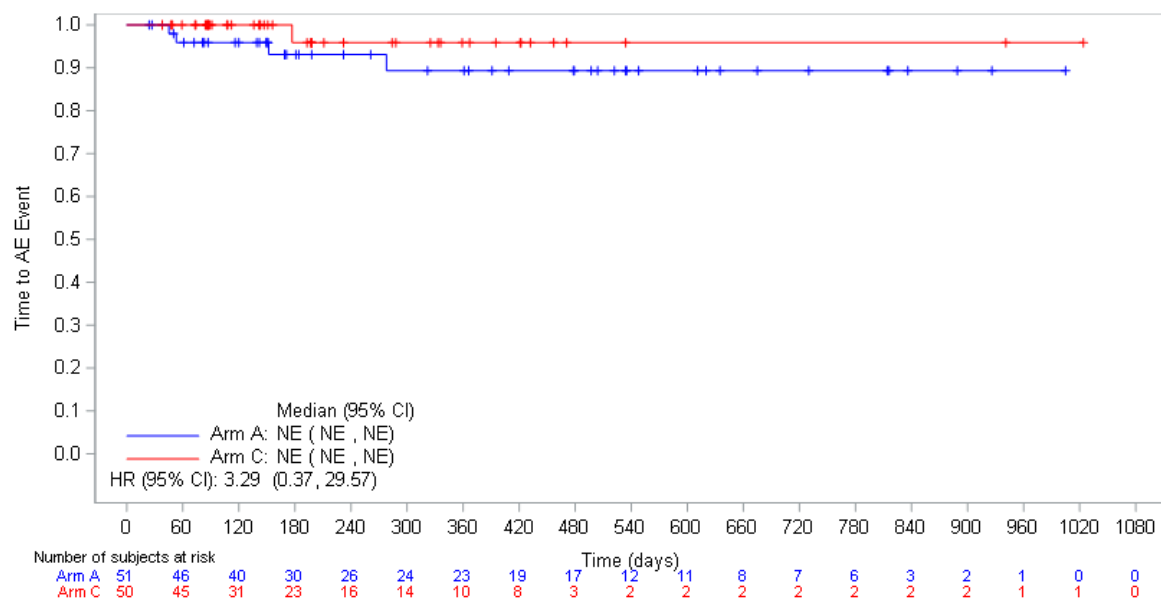


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b



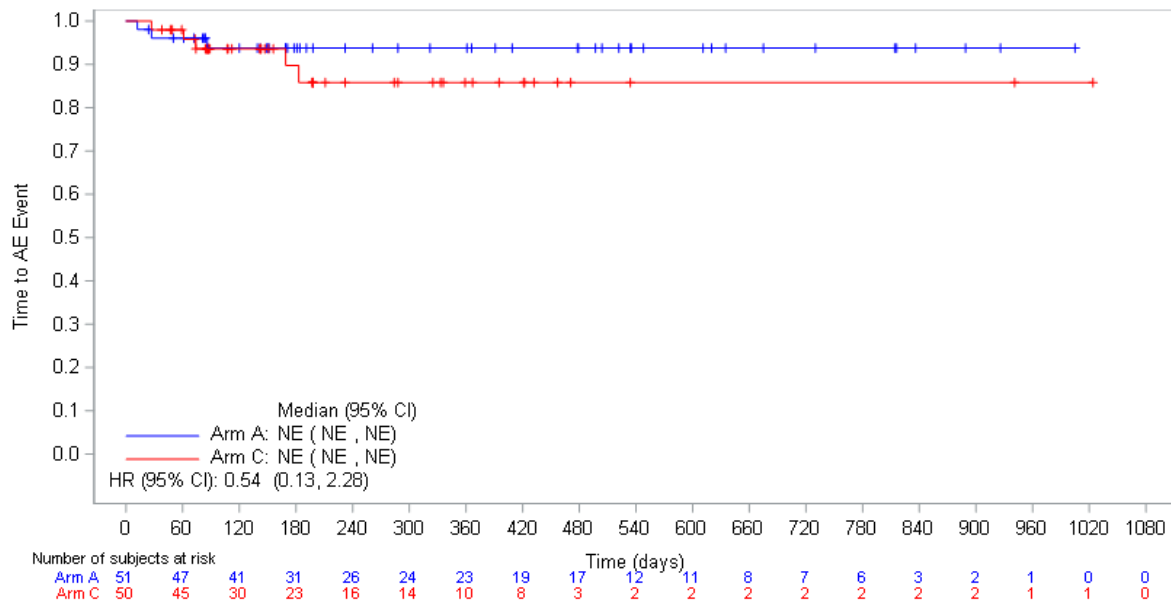
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und“

Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

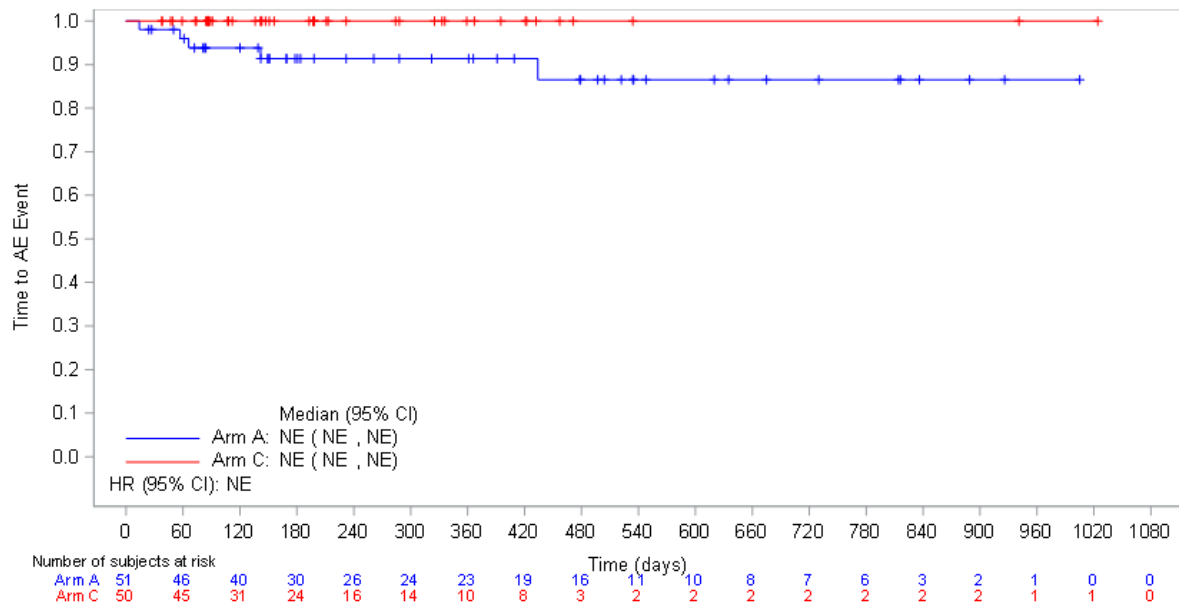


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

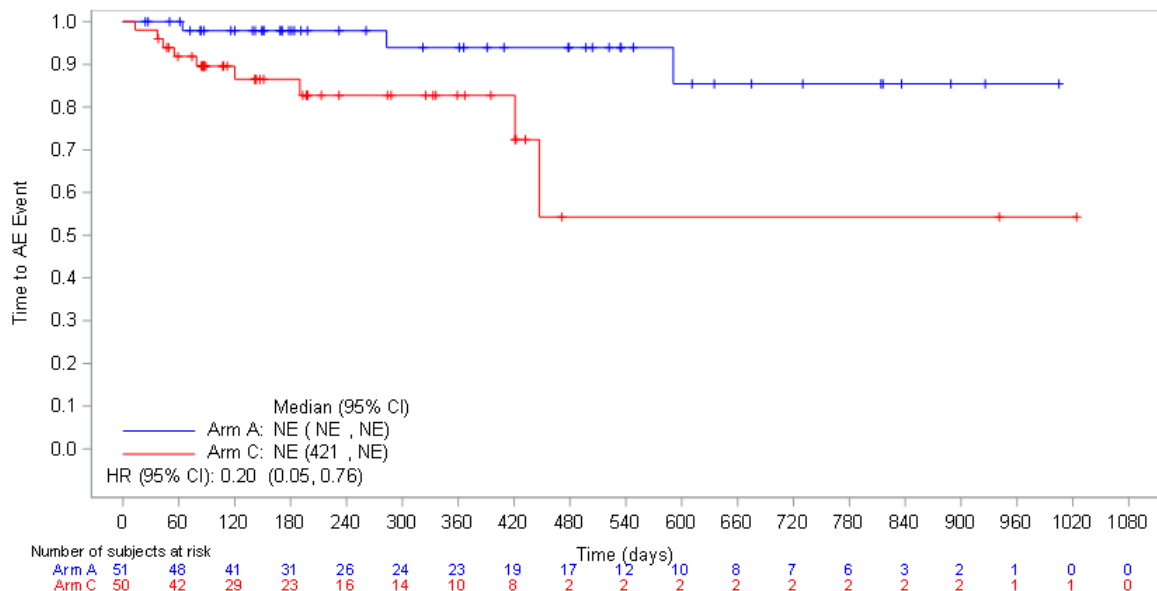
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
 Quelle: Eisai Inc. 2020b



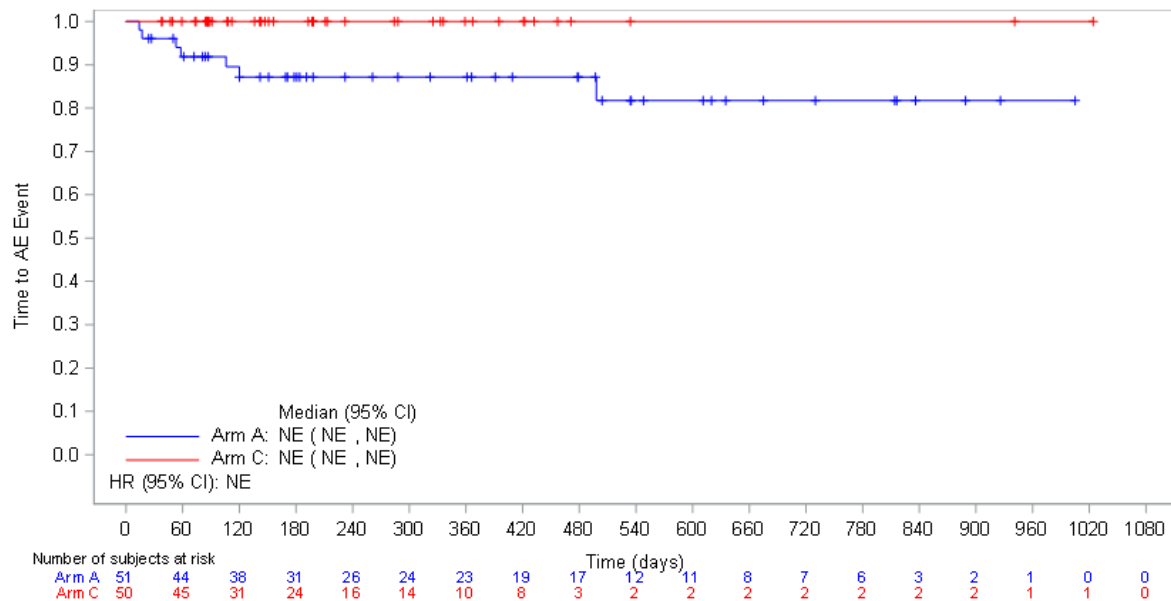
Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und“

Mediastinums“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

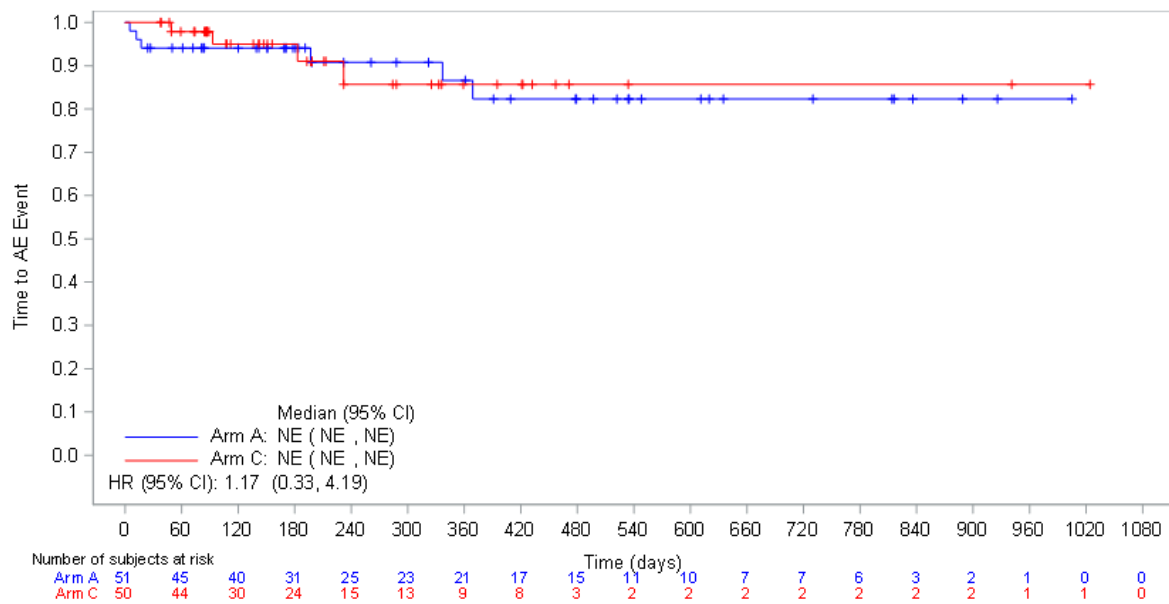


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

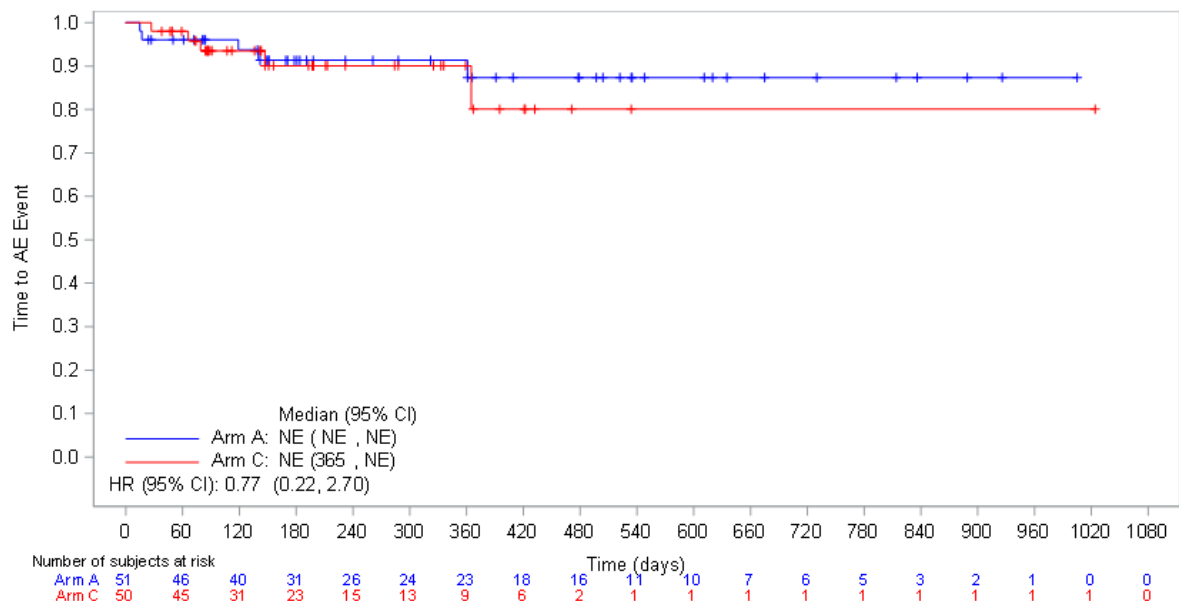
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

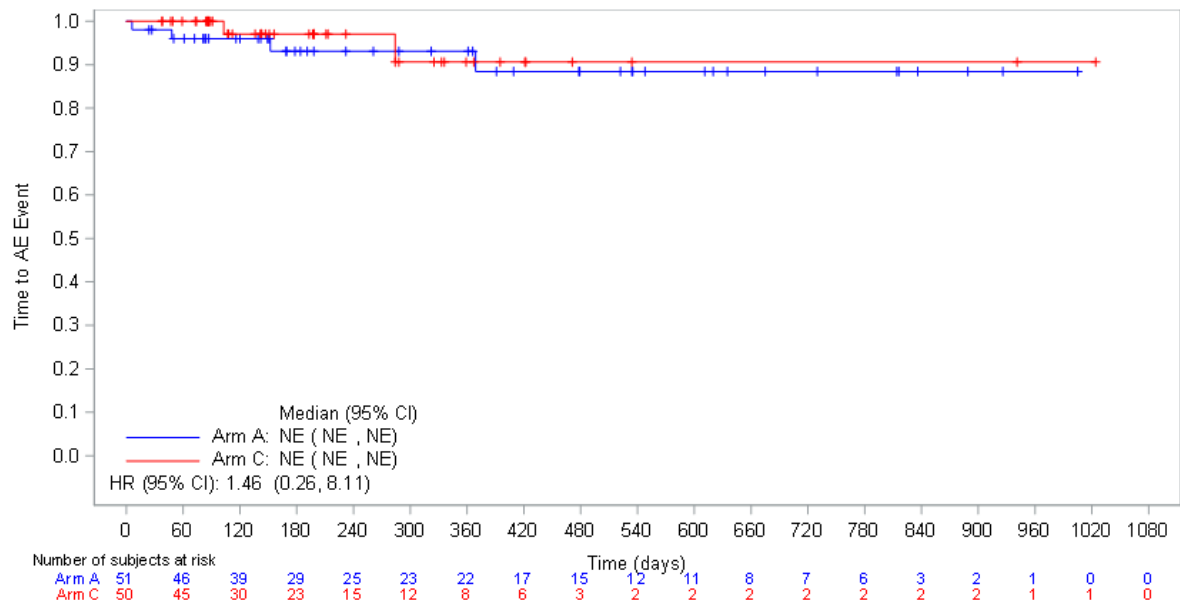
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
 Quelle: Eisai Inc. 2020b

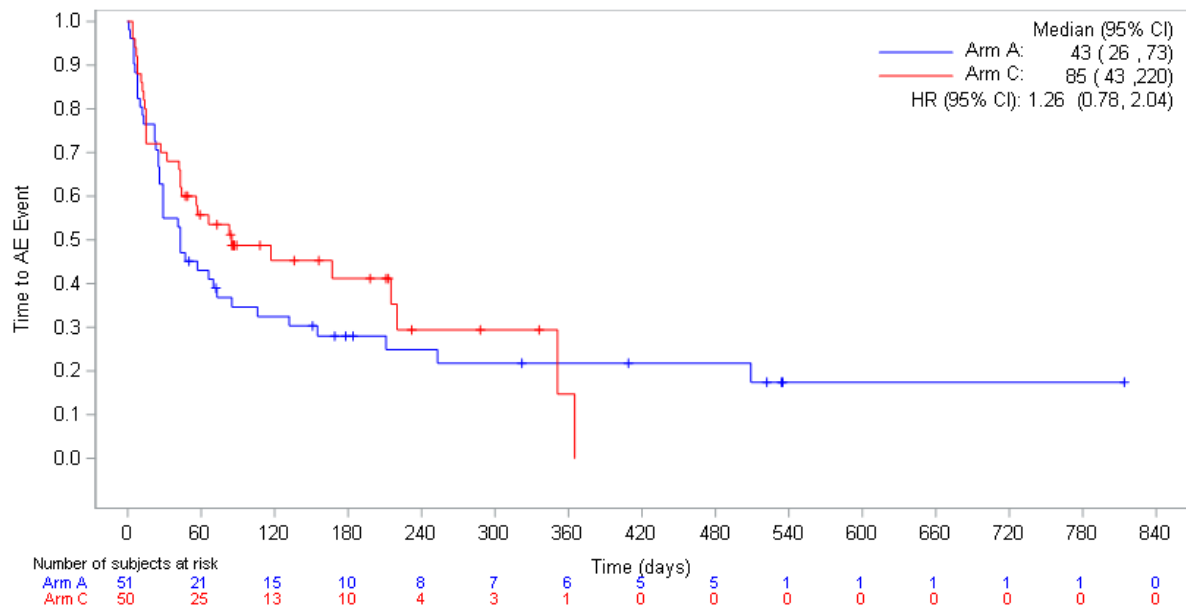


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Eisai Inc. 2020b

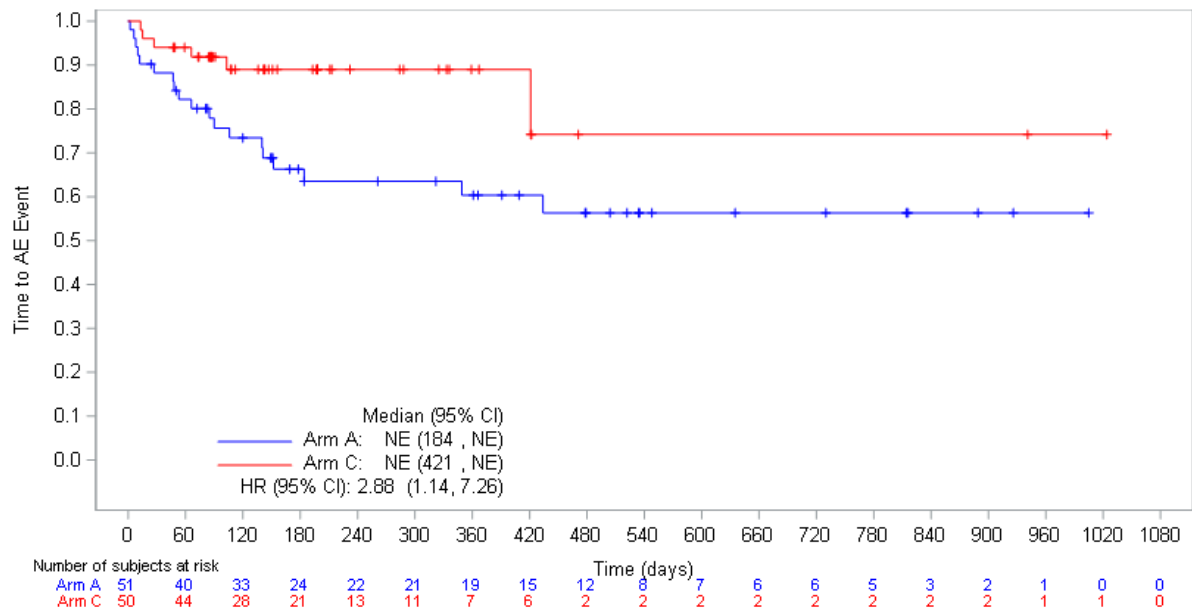


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

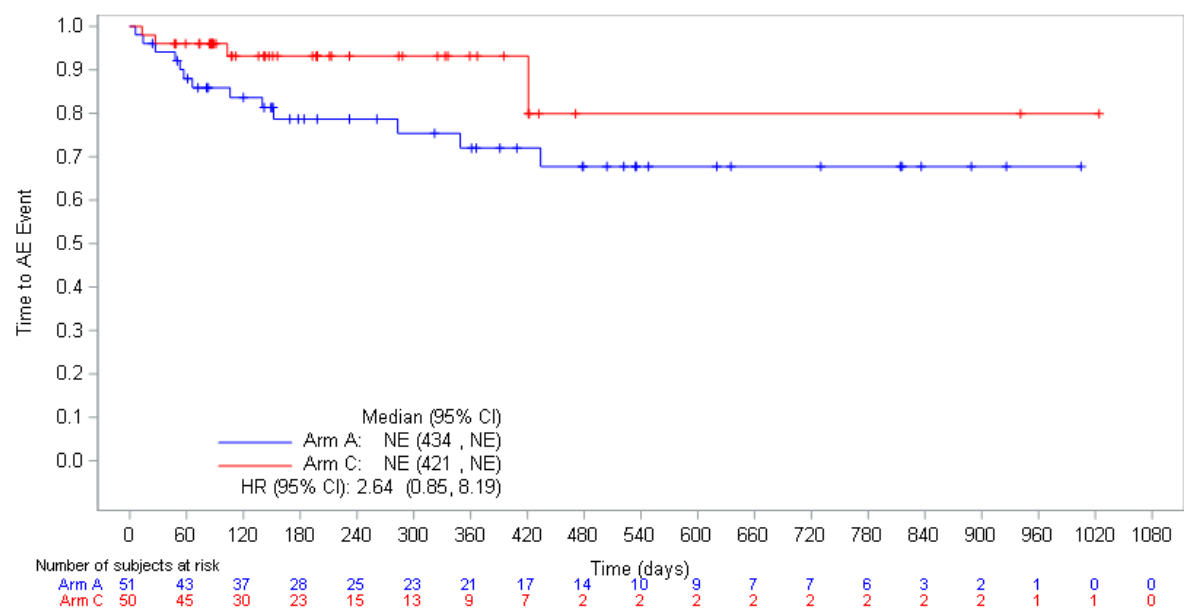


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

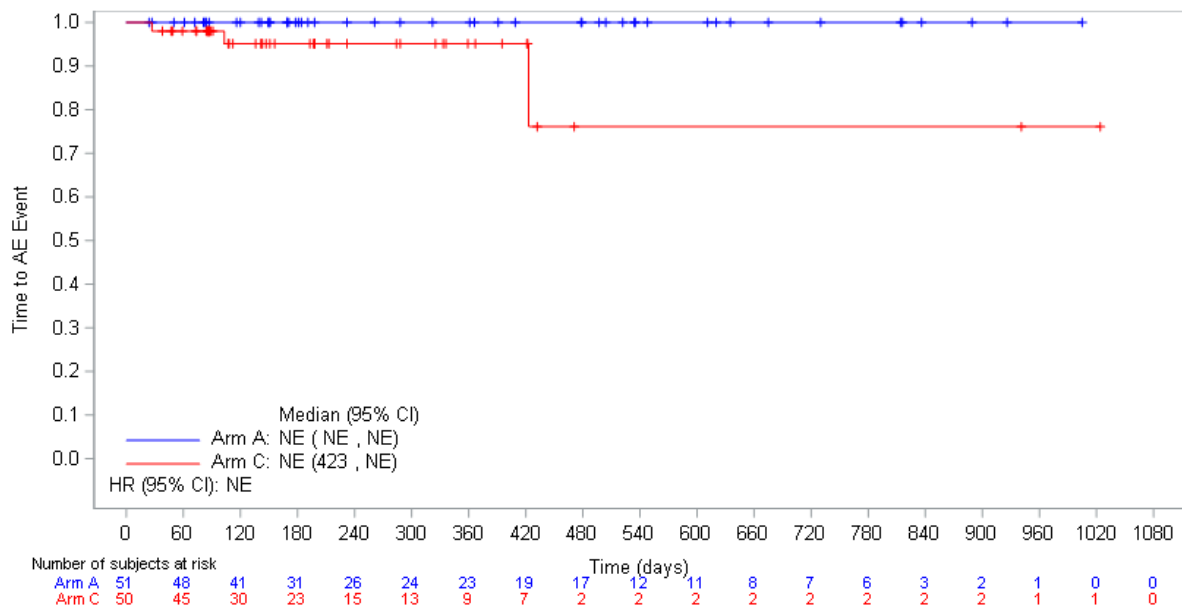


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Eisai Inc. 2020b

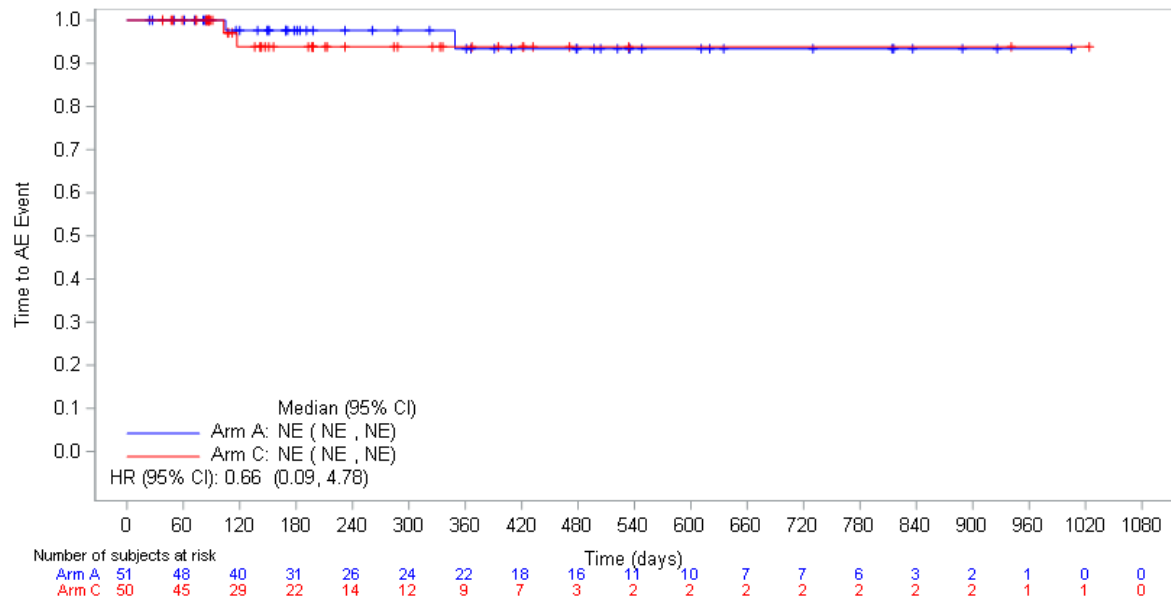


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Arterielle thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

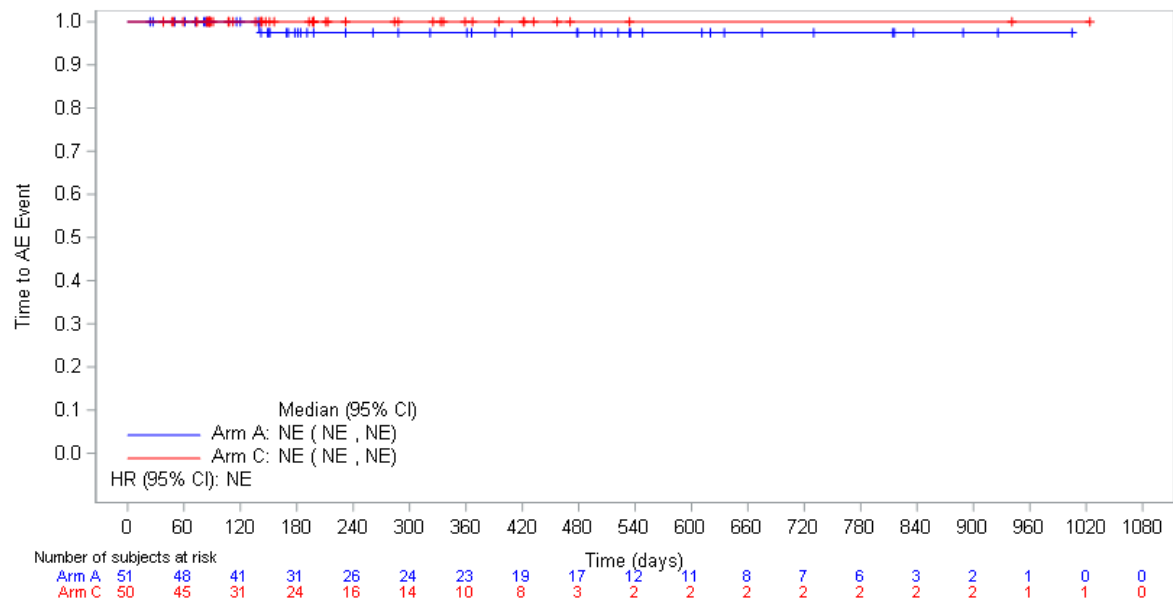


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

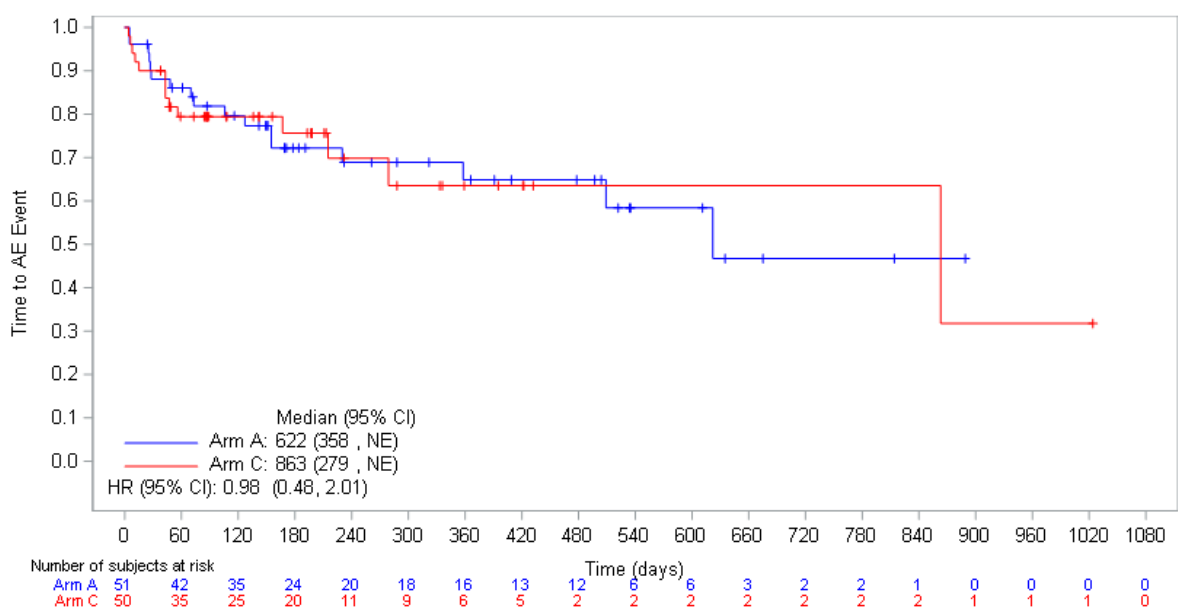
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate)
 „Darmperforation / Fistelbildung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

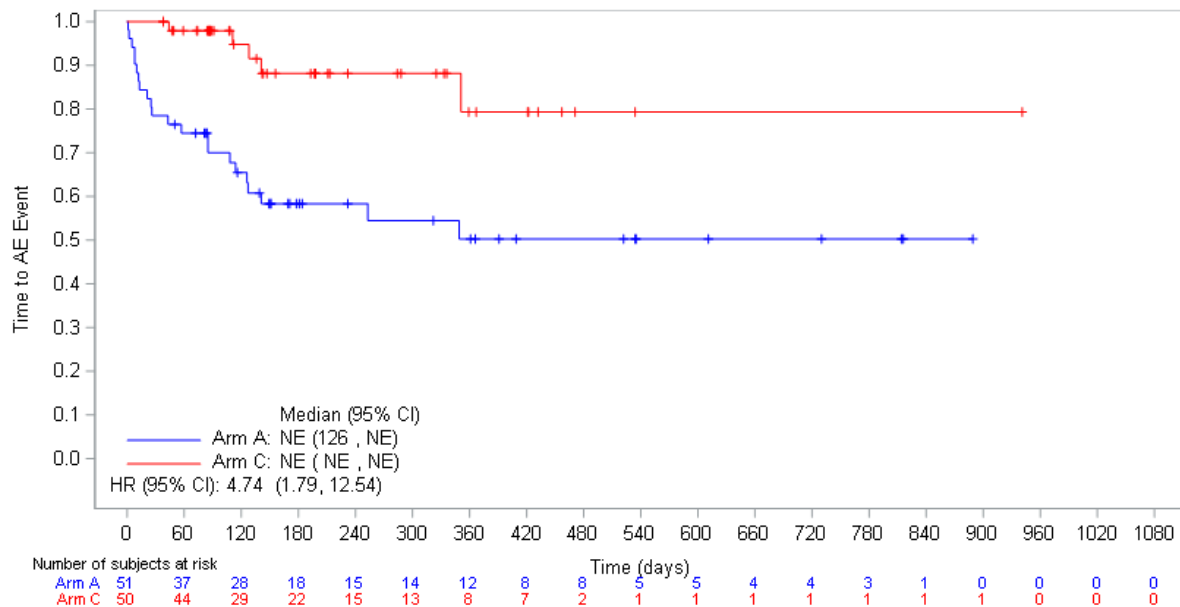
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
 Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Blutung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

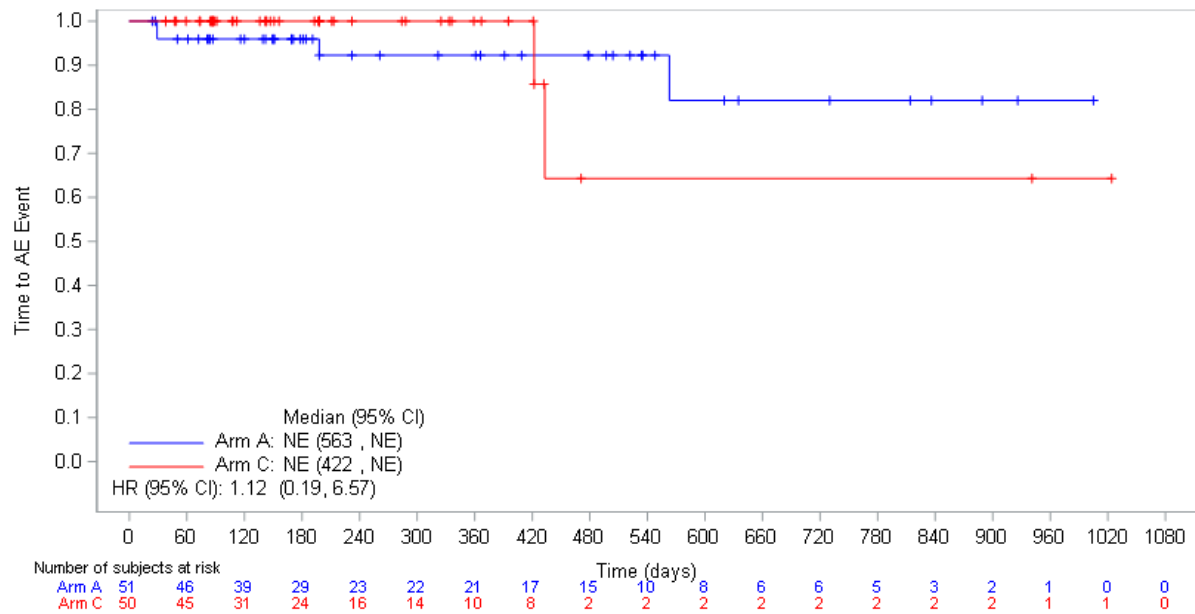
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate)
 „Hypertonie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden
 Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b

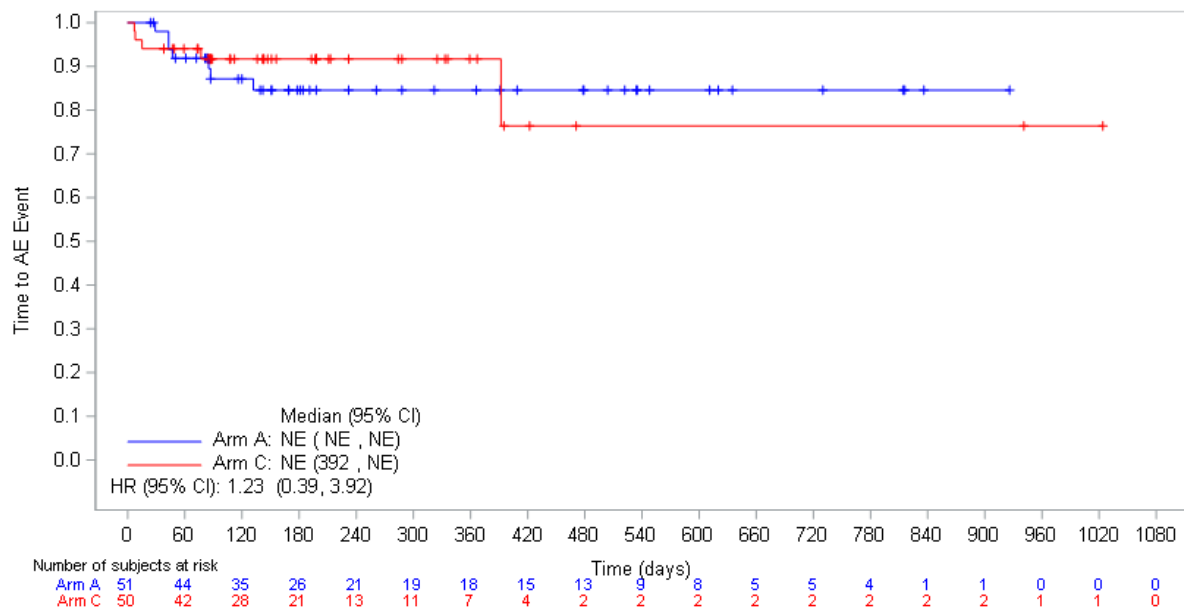


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate)
 „Hypokalzämie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden
 Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

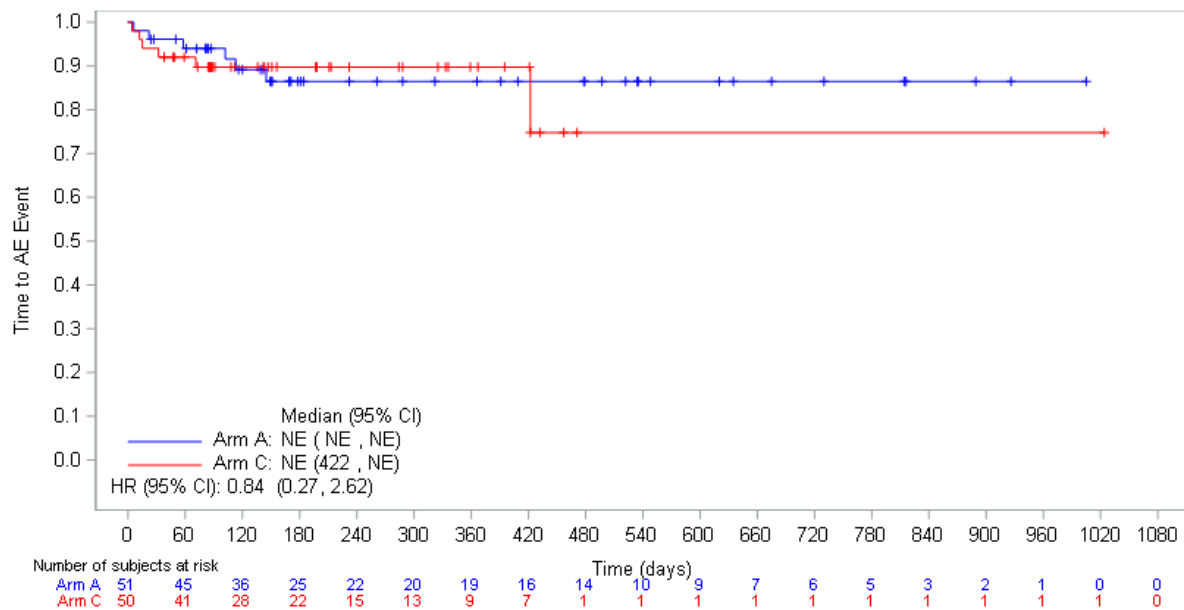


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Hepatische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

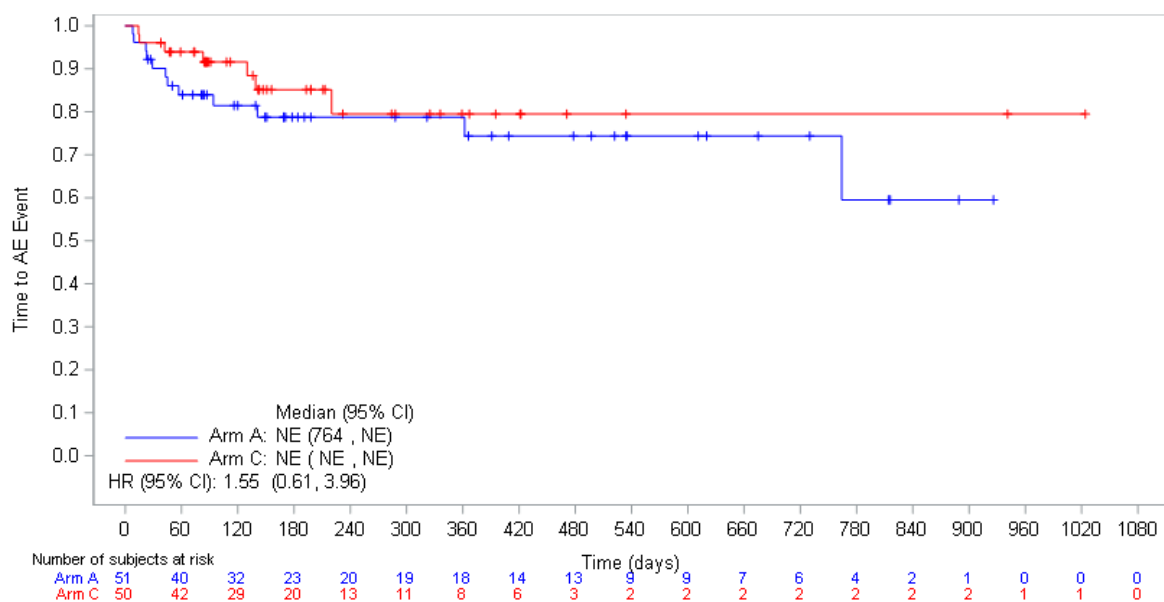


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Hand-Fuß-Syndrom“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

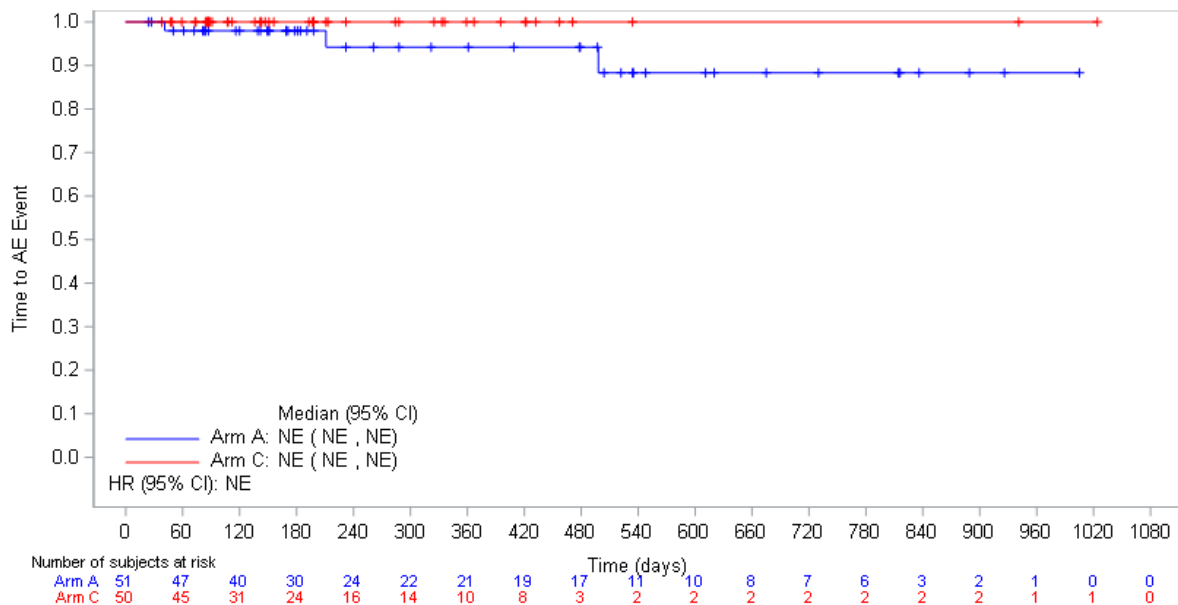
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Proteinurie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

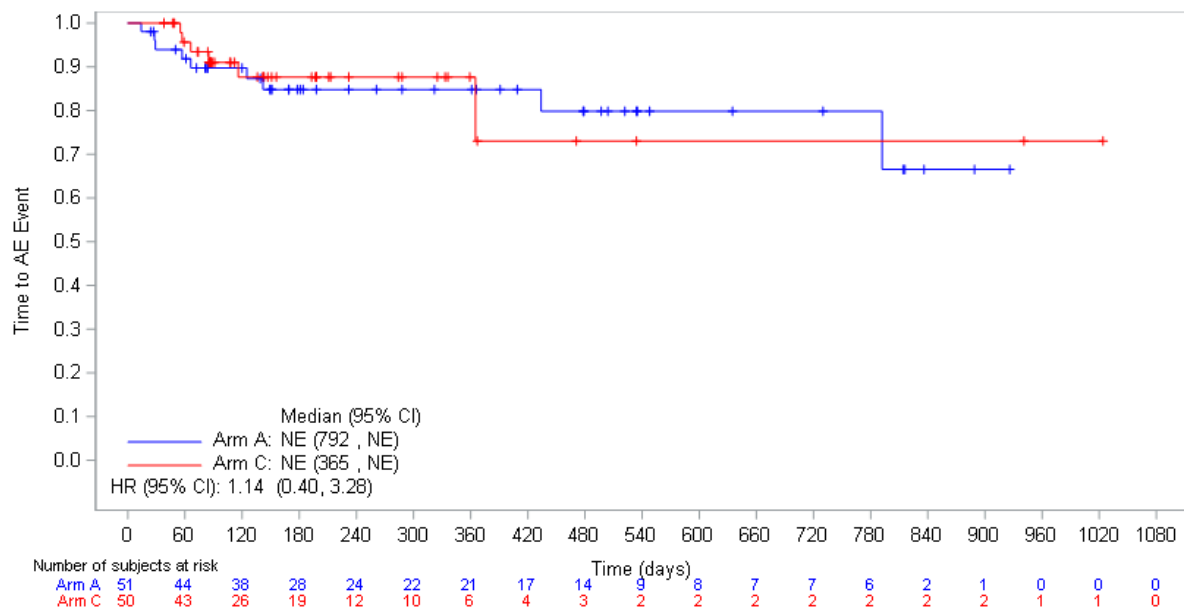
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „QTc-Verlängerung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b

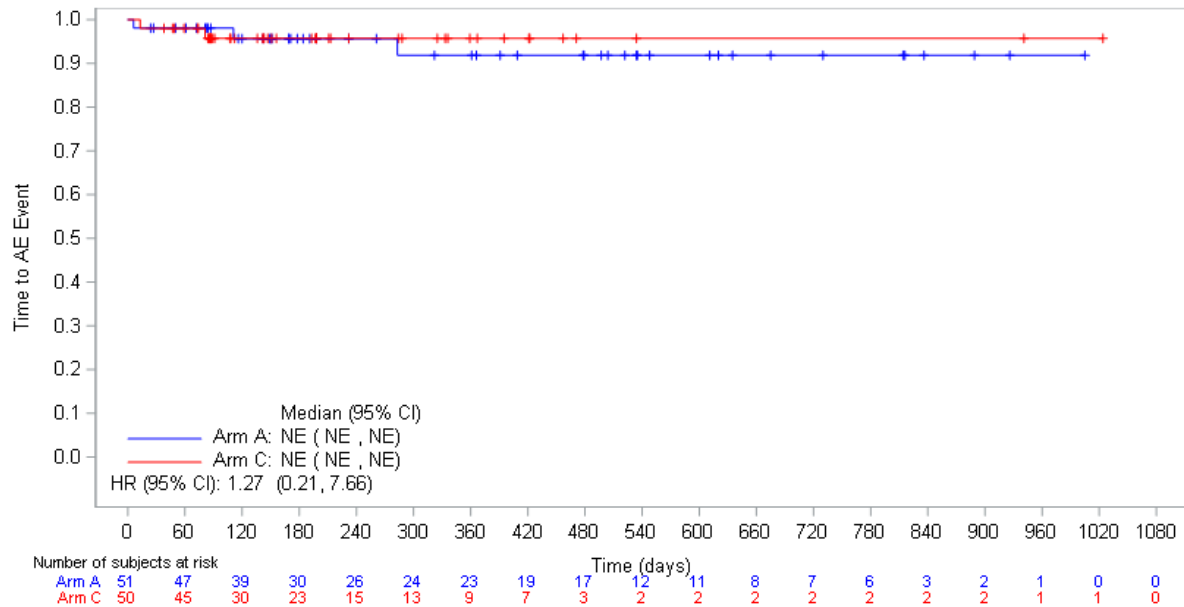


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Renale Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

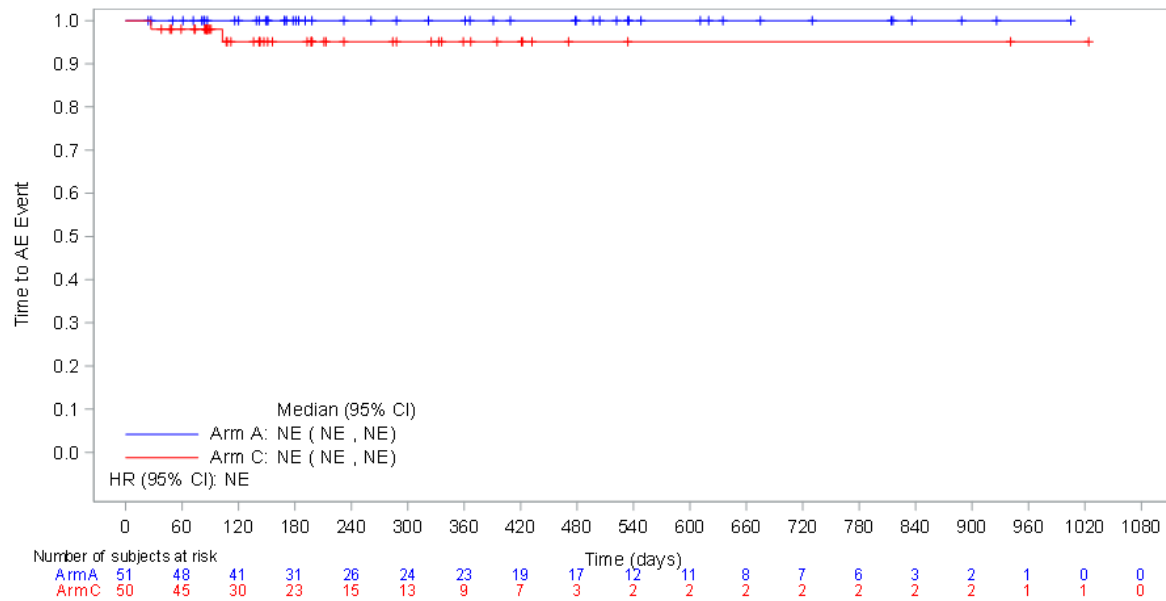


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE (Gesamtrate) „Venöse thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

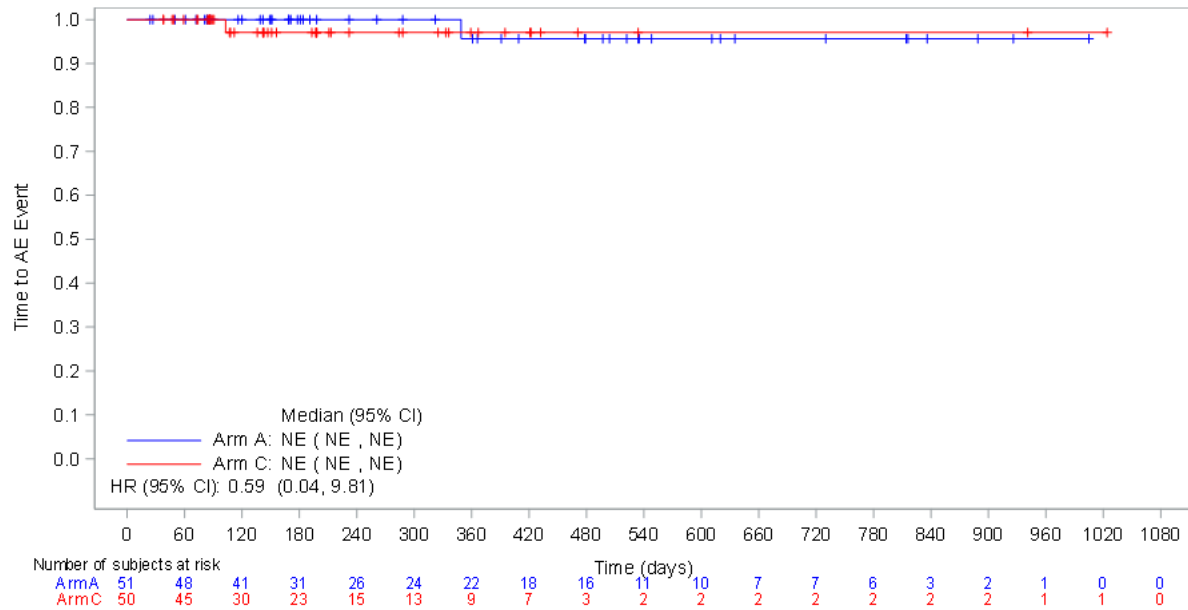


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Arterielle thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

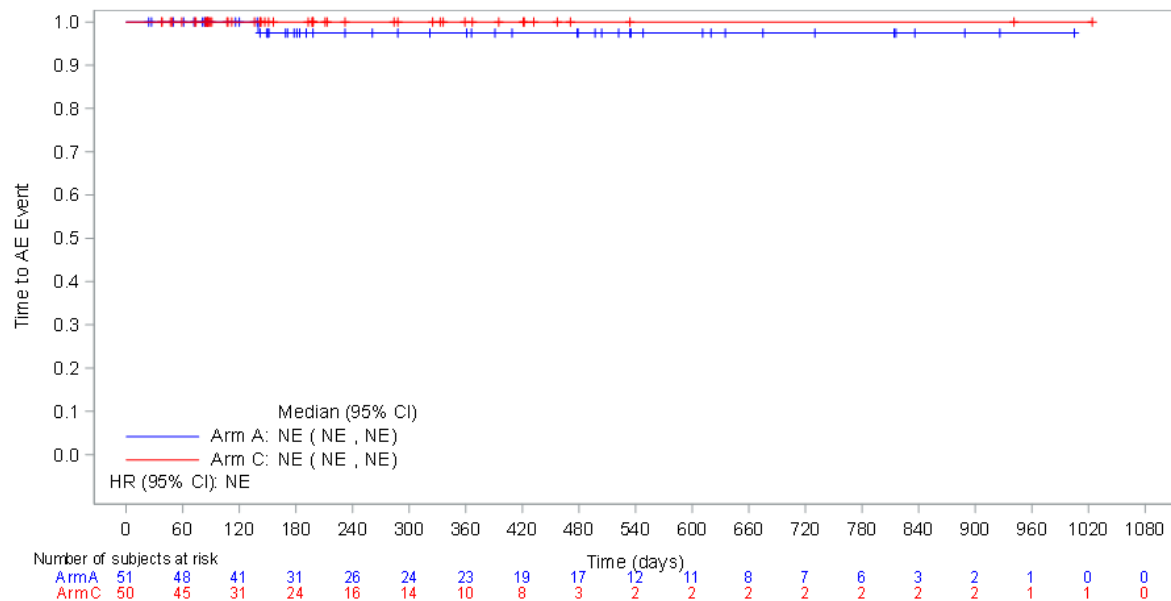
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
 Quelle: Eisai Inc. 2020b

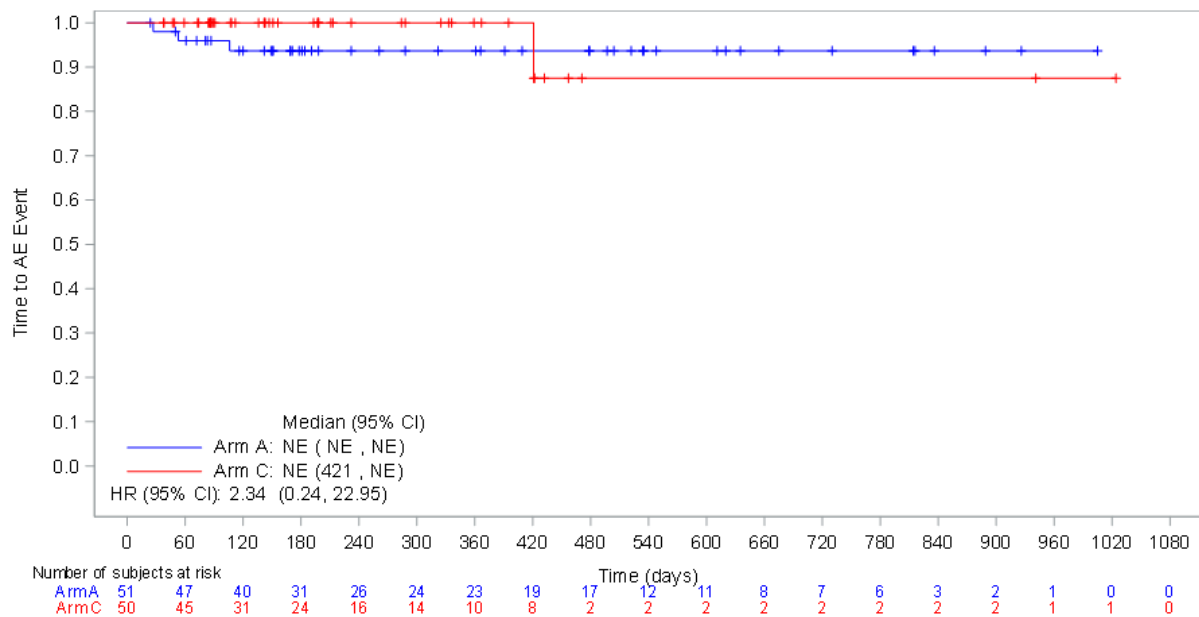


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Darmperforation / Fistelbildung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b

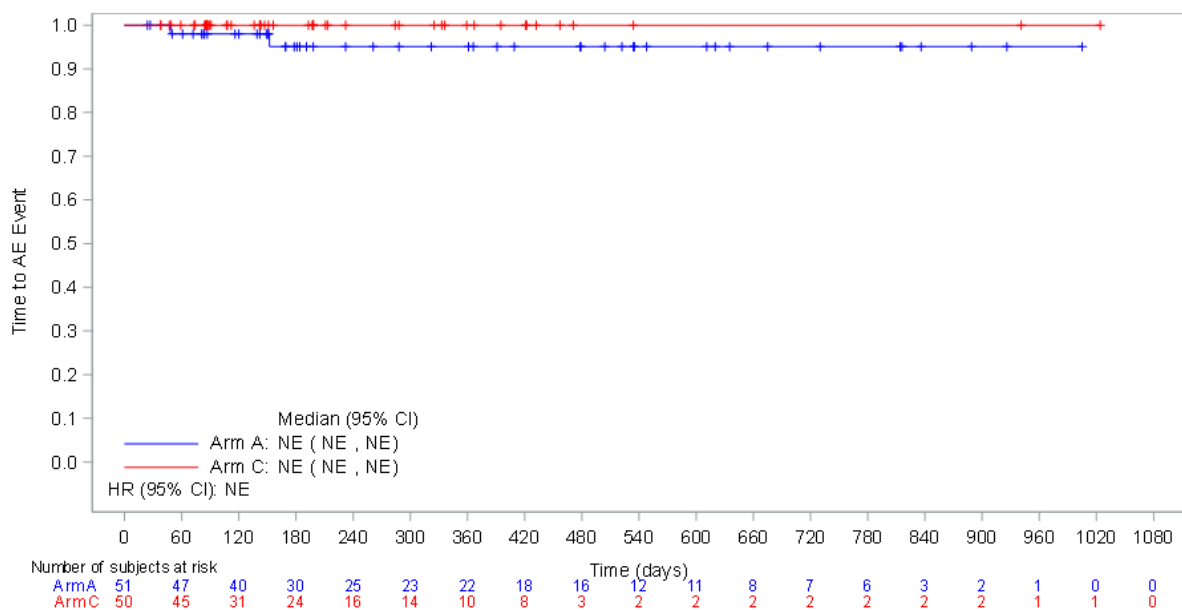


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Blutung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

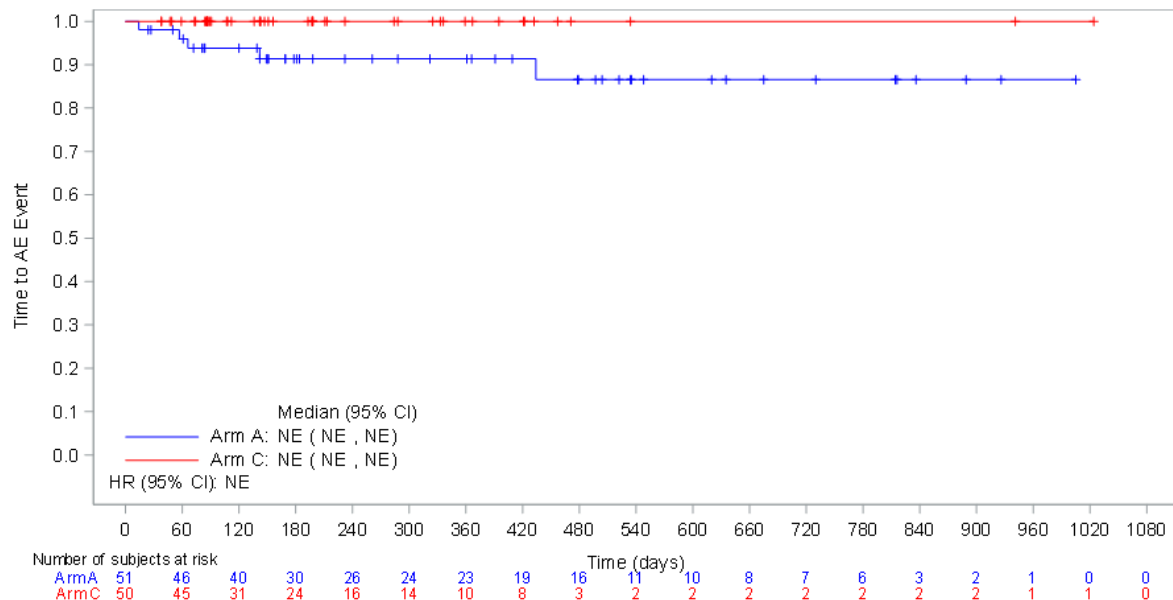
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Hepatische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

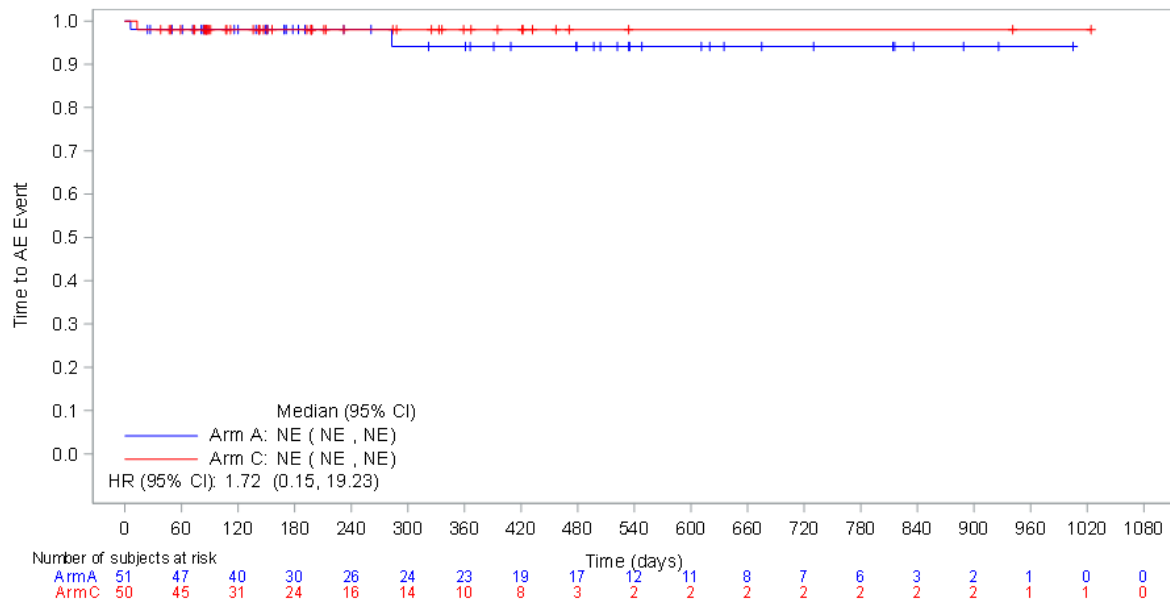
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Renale Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b

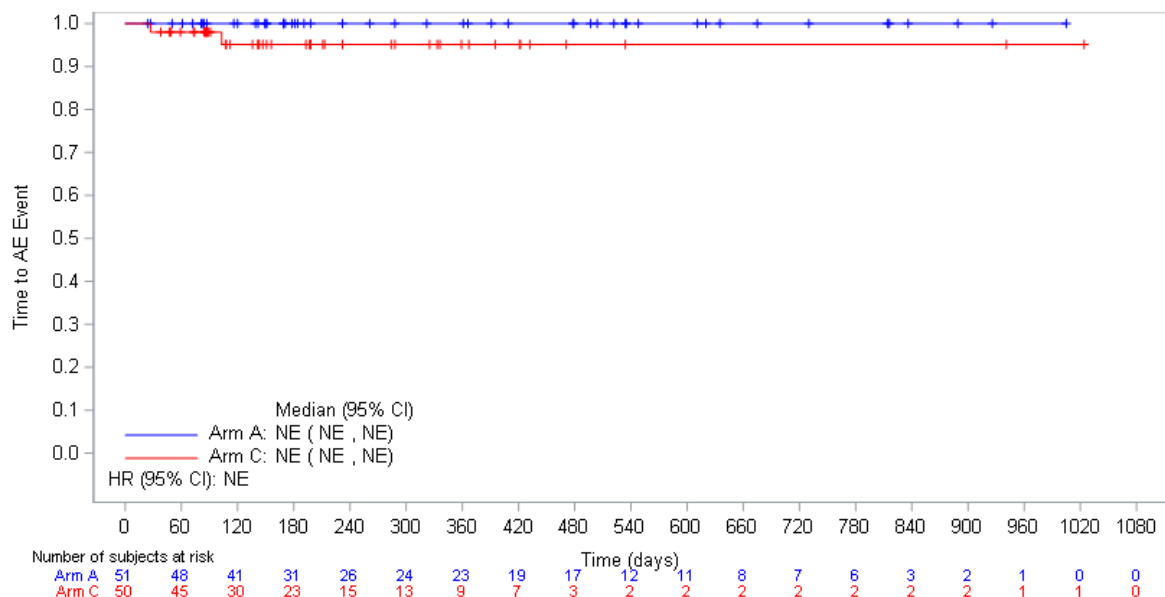


Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE „Venöse thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

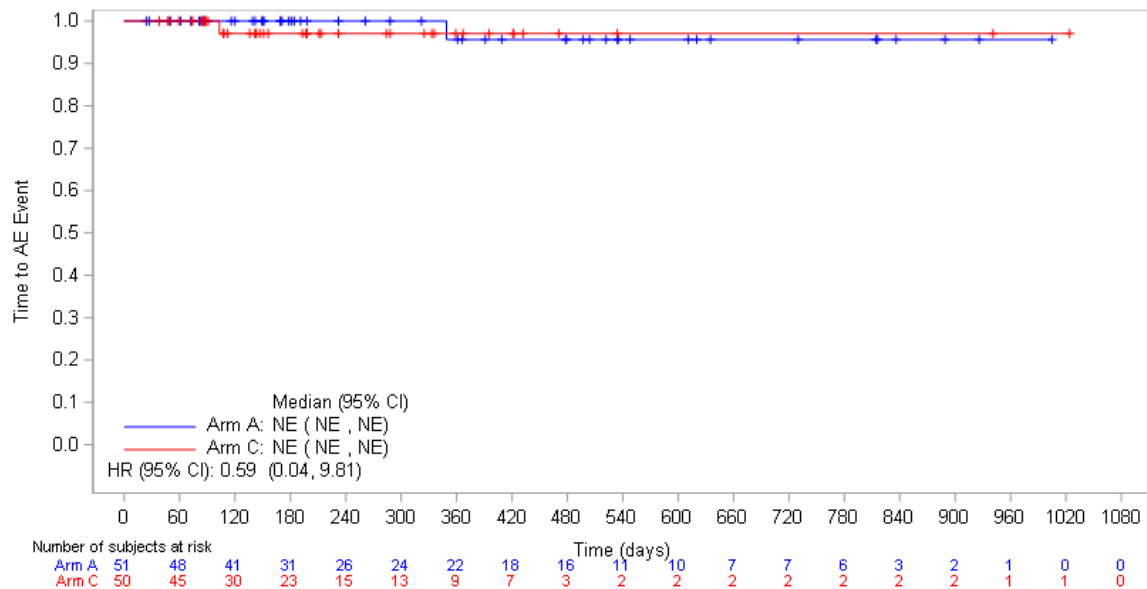
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Arterielle thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

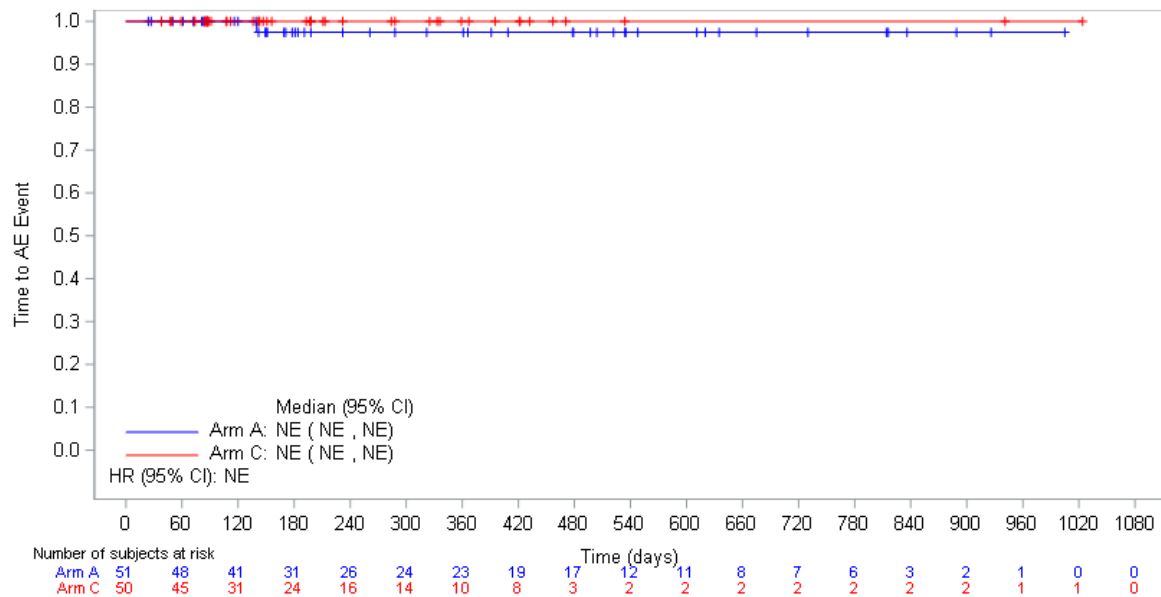
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Erniedrigte Ejektionsfraktion / Herzversagen“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

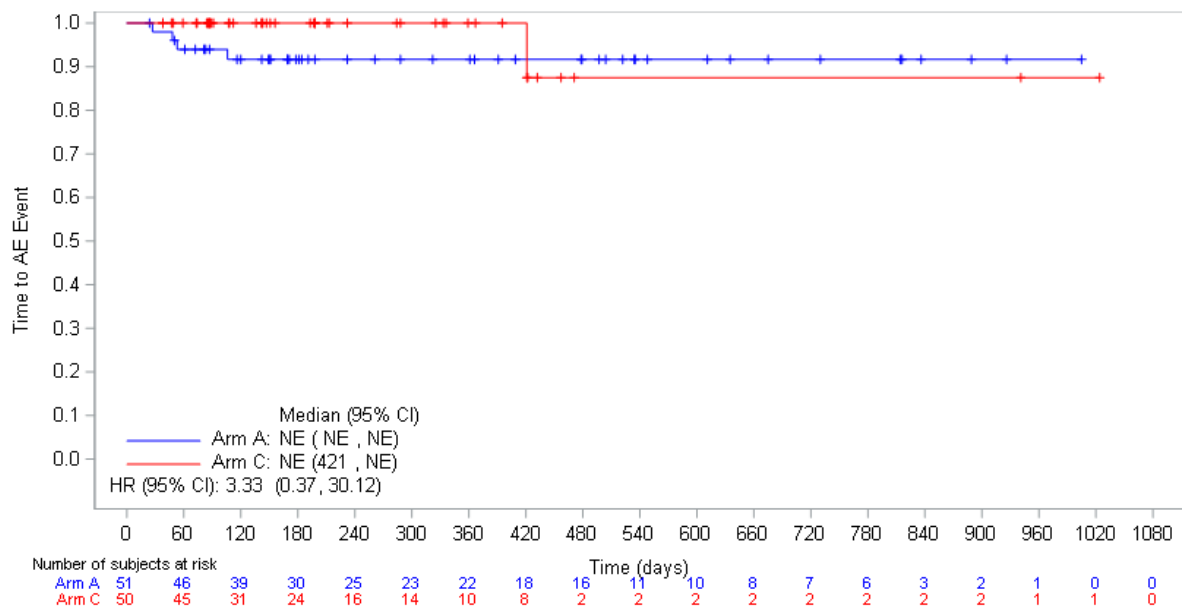
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Darmperforation / Fistelbildung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

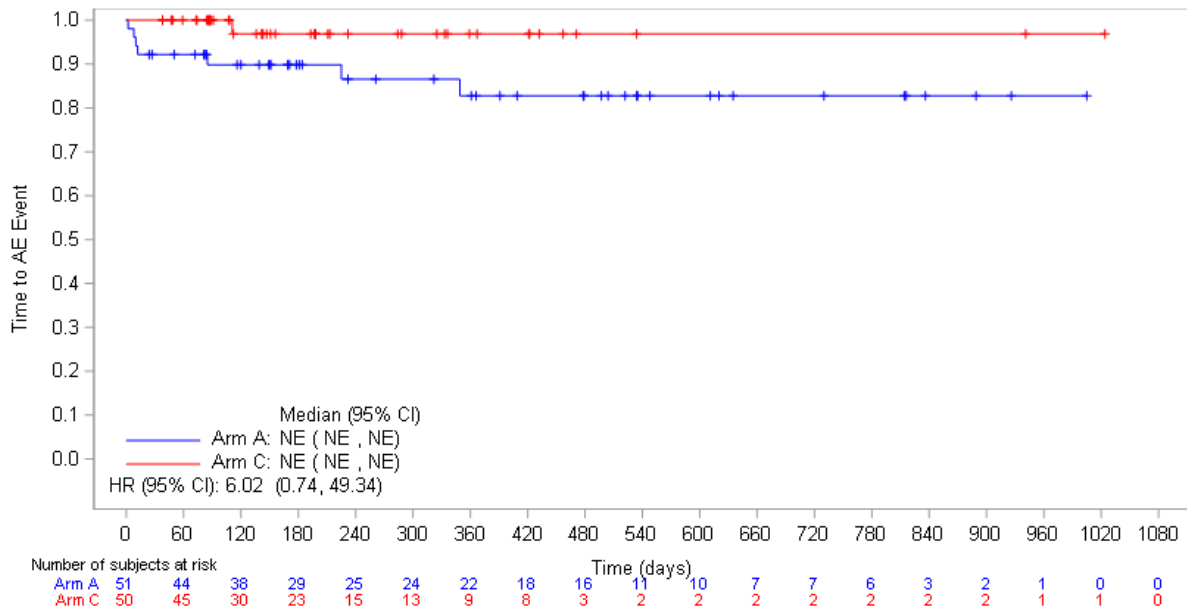
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
 Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Blutung“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

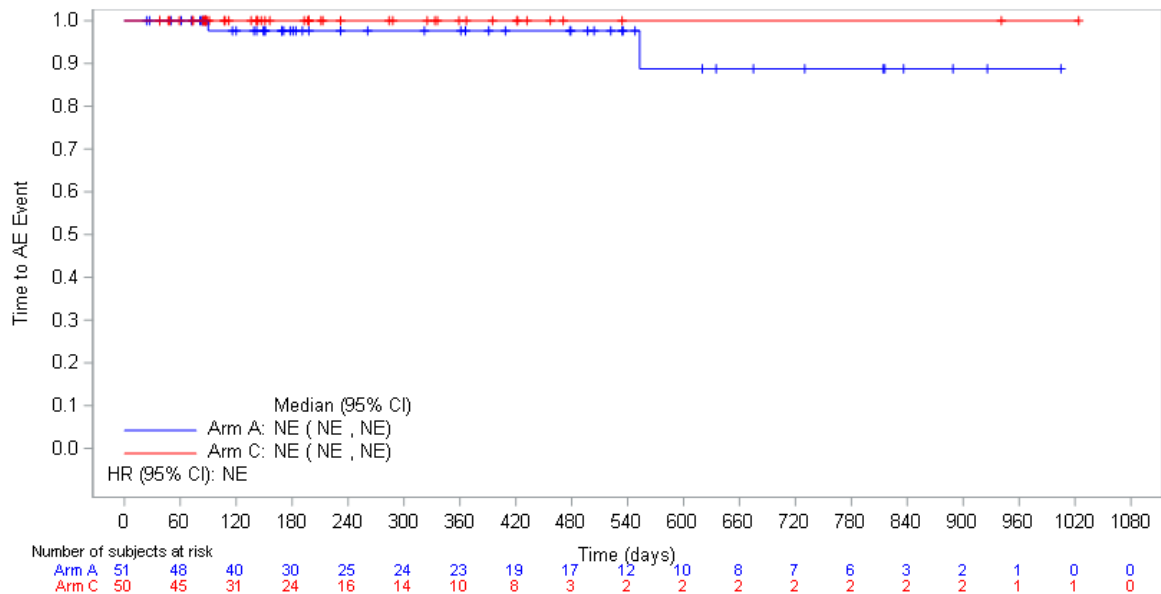
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Hypertonie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

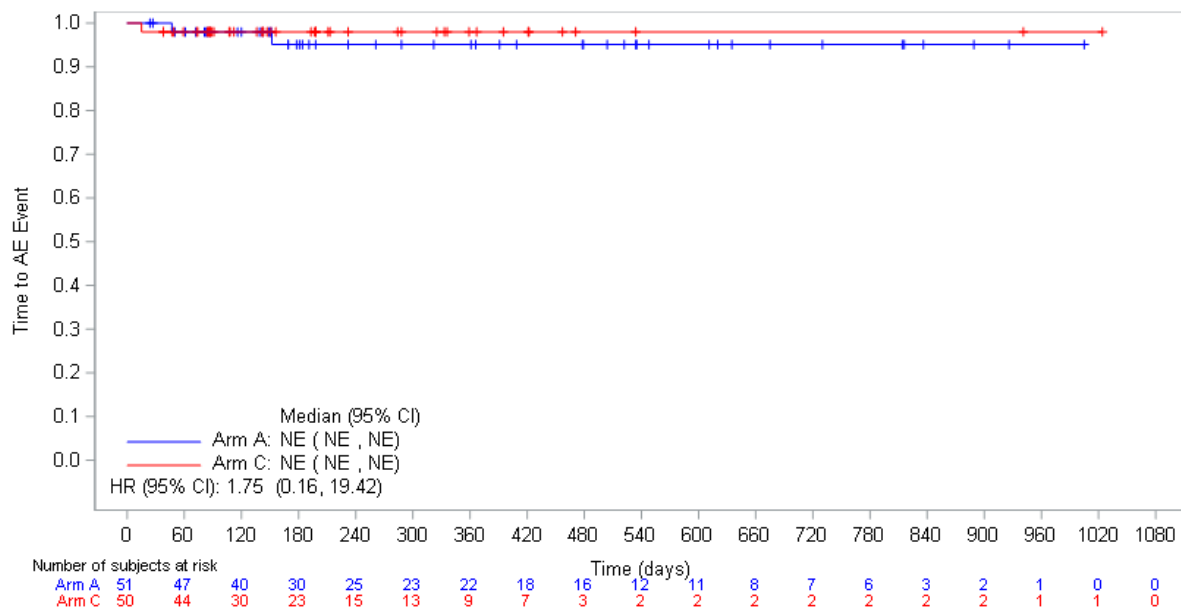
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Hypokalzämie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

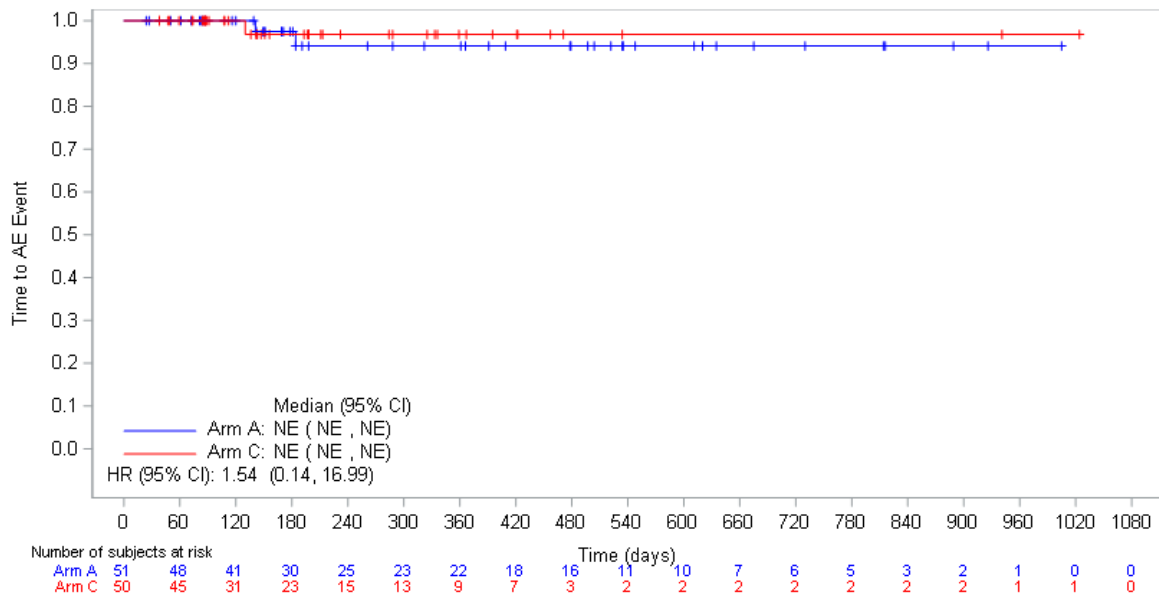
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
 Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Hepatische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

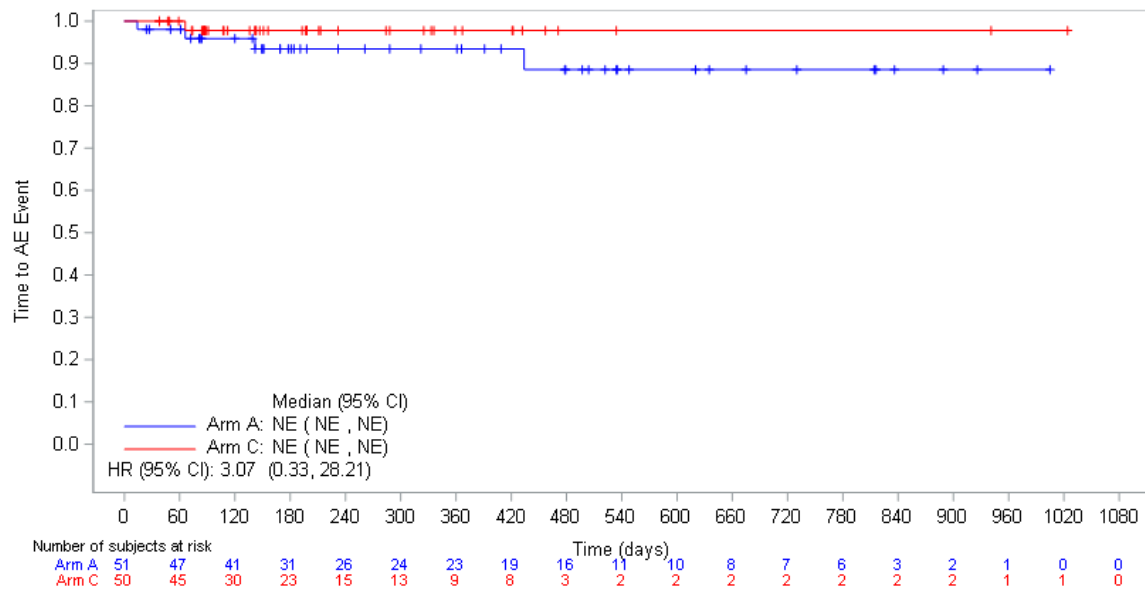
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Proteinurie“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

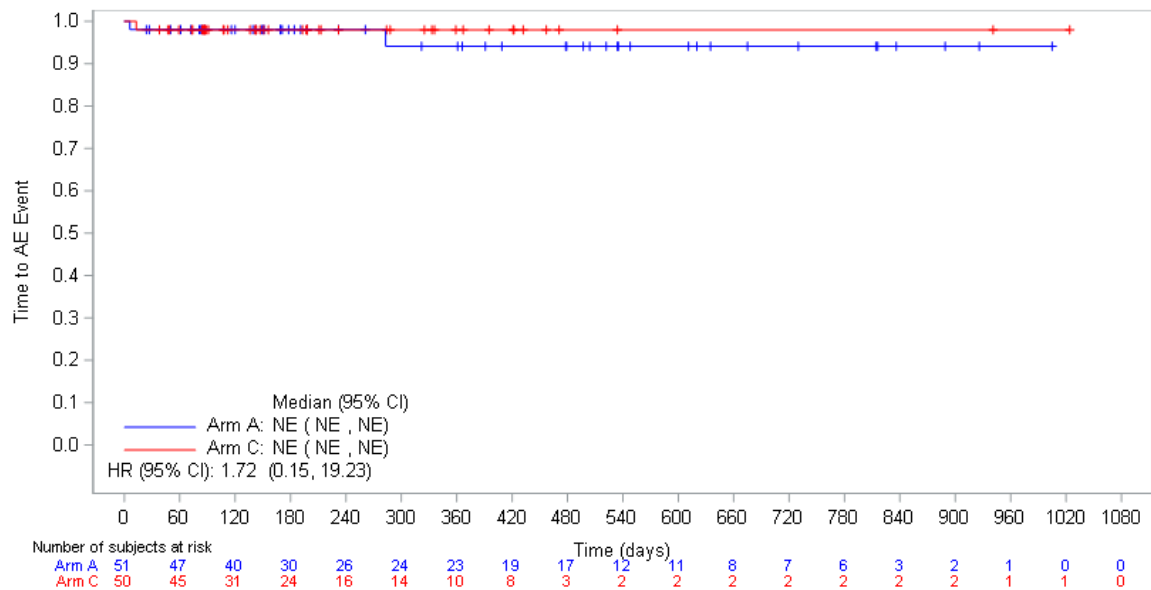
AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Renale Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries
 Quelle: Eisai Inc. 2020b



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE „Venöse thromboembolische Ereignisse“ nach SMQ und SGQ aus RCT (Studie 205) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C=Everolimus 10 mg

AE: Unerwünschte/s Ereignis/se (adverse event/s); CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SGQ: Sponsor-generierte Queries; SMQ: Standardisierte MedDRA Queries

Quelle: Eisai Inc. 2020b