**Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 4 M

*Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Cabozantinib*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis ..... 4**
**Abbildungsverzeichnis ..... 12**
**Abkürzungsverzeichnis ..... 16**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen ..... 19**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 20
4.2 Methodik ..... 36
4.2.1 Fragestellung ..... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ..... 48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 51
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 80
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 ..... 85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 86
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ..... 86
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ..... 90

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ..... 92
4.3.2 Weitere Unterlagen ..... 93
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ..... 93
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ..... 93
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 93
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 95
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 98
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 100
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 102
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ..... 103
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 104
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 135
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ..... 136
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 137
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 269
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 269
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 271
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 271
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 271
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 272
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 273
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 274
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 274
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ..... 274
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ..... 274
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ..... 275
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ..... 275
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 275
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ..... 276
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ..... 276
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ..... 277
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ..... 277
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ..... 279
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... 290
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ..... 291
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ..... 291
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ..... 292
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... 292

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ..... 292
4.6 Referenzliste ..... 294
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ..... 301**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 315**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ..... 321**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ..... 322**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 353**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 410**
**Anhang 4-G : Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit ..... 448**
**Anhang 4-H : Ergänzende Analysen zu patientenberichteten Endpunkten ..... 680**

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER ..... 26

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101 ..... 28

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 39

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche ..... 41

Tabelle 4-5: Vergleich erfasster Risikoprofile gemäß IMDC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Studienpopulation .... 69

Tabelle 4-6: Beobachtungs- und Behandlungsdauern in RCT mit zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 70

Tabelle 4-7: Übersicht der herangezogenen Endpunkte und Operationalisierungen für die indirekten Vergleiche ..... 72

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 76

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 77

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 79

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 80

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 81

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 83

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 84

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 84

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 85

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 86

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 89

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 89

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 89
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ..... 91
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ..... 92
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche ..... 94
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche ..... 94
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche ..... 99
Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 100
Tabelle 4-27: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ..... 103
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche ..... 105
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche ..... 110
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 111
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ..... 113
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 116
Tabelle 4-33: Untersuchte Endpunkte eingeschlossener RCT für indirekte Vergleiche ..... 122
Tabelle 4-34: Übersicht wesentlicher Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCT für indirekte Vergleiche ..... 125
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 135
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 136
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 137
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamtüberleben ..... 139
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche ..... 140
Tabelle 4-40: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und KEYNOTE-426 in Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 141
Tabelle 4-41: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und CA209-214 in Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 141

Tabelle 4-42: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 in Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 144
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 156
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 158
Tabelle 4-48: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben – Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) aus CA209-9ER ..... 160
Tabelle 4-49: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben – Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 162
Tabelle 4-50: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 163
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Indirekte Vergleiche ..... 165
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS .. 167
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS in RCT für indirekte Vergleiche ..... 169
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 171
Tabelle 4-55: Zusatzanalyse 1 zu krankheitsbedingten Symptomen – Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-9ER 172
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 174
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 175
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 176
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS – Indirekte Vergleiche ..... 178
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ..... 180

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in RCT für indirekte Vergleiche ..... 182
Tabelle 4-62: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9ER ..... 183
Tabelle 4-63: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in KEYNOTE-426 ..... 186
Tabelle 4-64: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 ..... 187
Tabelle 4-65: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in JAVELIN Renal 101 ..... 188
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 190
Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 1 zum Gesundheitszustand – Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 191
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 193
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 194
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 195
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Indirekte Vergleiche ..... 197
Tabelle 4-72: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FKSI 199
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI in RCT für indirekte Vergleiche ..... 201
Tabelle 4-74: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9ER ..... 202
Tabelle 4-75: Rücklaufquote des FKSI-DRS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in KEYNOTE-426 ..... 205
Tabelle 4-76: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214 ..... 206
Tabelle 4-77: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in JAVELIN Renal 101 ..... 207
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 209
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 211

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 212
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 – Indirekte Vergleiche ..... 214
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Verträglichkeit ..... 216
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche ..... 222
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche..... 224
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche ..... 243
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche..... 249
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche..... 255
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Indirekte Vergleiche ..... 263
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 272
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 272
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 273
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 273
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .... 275
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 275
Tabelle 4-95: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER..... 281
Tabelle 4-96: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101 ..... 283
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 290
Tabelle 4-98: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 302

Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 303
Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 305
Tabelle 4-101: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 307
Tabelle 4-102: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 309
Tabelle 4-103: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 312
Tabelle 4-104: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 316
Tabelle 4-105: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ..... 317
Tabelle 4-106: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ..... 318
Tabelle 4-107: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib ..... 319
Tabelle 4-108: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib ..... 321
Tabelle 4-109: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 322
Tabelle 4-110: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 329
Tabelle 4-111: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ..... 335
Tabelle 4-112: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ..... 338
Tabelle 4-113: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib ..... 350
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9ER ..... 354
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-214 ..... 366
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-426 ..... 379
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Renal 101 ..... 396
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9ER ..... 411

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-214 ..... 419
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-426 ..... 427
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Renal 101 ..... 434
Tabelle 4-122: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 451
Tabelle 4-123: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 490
Tabelle 4-124: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 504
Tabelle 4-125: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 512
Tabelle 4-126: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 522
Tabelle 4-127: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 539
Tabelle 4-128: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 545
Tabelle 4-129: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 547
Tabelle 4-130: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 555
Tabelle 4-131: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 576

Tabelle 4-132: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 583

Tabelle 4-133: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 587

Tabelle 4-134: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche..... 596

Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 4 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche..... 604

Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 4 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche..... 609

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche..... 612

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche ..... 615

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche ..... 641

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche ..... 652

Tabelle 4-141: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer UE unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche..... 658

Tabelle 4-142: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche ..... 665

Tabelle 4-143: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer UE unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche..... 672

Tabelle 4-144: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche ..... 676

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche ..... 23

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 78

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche ..... 96

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche ..... 97

Abbildung 4-5: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche ..... 138

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil..... 148

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 149

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil..... 150

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil..... 152

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 155

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 157

Abbildung 4-12: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben (PFS) aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 161

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil..... 228

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil..... 229

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil . 230

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 231

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 232

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil..... 233

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 234

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 235

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 236

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 237

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 238

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ... 239

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ... 240

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ... 241

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ... 242

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 245

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 246

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 247

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ... 248

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 251

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ... 252

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 253

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 254

Abbildung 4-36: Patientenfluss der Studie CA209-9ER, Datenschnitt vom 10.09.2020 ..... 365

Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie CA209-214, Datenschnitt vom 07.08.2017 ..... 378

Abbildung 4-38: Patientenfluss der Studie KEYNOTE-426 ..... 395

Abbildung 4-39: Patientenfluss der Studie JAVELIN Renal 101, Datenschnitt vom 18.01.2019 ..... 409

Abbildung 4-40: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um ≥ 2 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 680

Abbildung 4-41: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um ≥ 3 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 681

Abbildung 4-42: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 681

Abbildung 4-43: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der mittleren Differenz der krankheitsbedingten Symptome zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofi ..... 682

Abbildung 4-44: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 682

Abbildung 4-45: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 683

Abbildung 4-46: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 684

Abbildung 4-47: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 684

Abbildung 4-48: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 685

Abbildung 4-49: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf der mittleren Differenz des Gesundheitszustands zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 686

Abbildung 4-50: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 686
Abbildung 4-51: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 687
Abbildung 4-52: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil ..... 687
Abbildung 4-53: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ..... 688
Abbildung 4-54: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ..... 688

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| AJCC | *American Joint Committee on Cancer* |
| AMIS | Arzneimittelinformationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung |
| ASaT | *All Subjects as Treated* |
| BICR | *Blinded Independent Central Review* |
| BOR | *Best Overall Response* |
| BMS | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA |
| CONSORT | *Consolidated Standards of Reporting Trials* |
| CR | *Complete Response* |
| CRF | *Case Repot Form* |
| CTCAE | *Common Terminology Criteria for Adverse Events* |
| DCR | *Disease Control Rate* |
| DFS | *Disease-Free Survival* |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DOR | *Duration of Response* |
| ECOG | *Easter Cooperative of Oncology Group Performance Status* |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | *European Medicines Agency* |
| EQ-5D | *European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions* |
| FACT-G | *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* |
| FKSI | *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* |
| FKSI-DRS | *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HR | Hazard Ratio |
| ICTRP | *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* |
| IMDC | *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* |
| imUE | immunvermittelte unerwünschte Ereignisse |
| IRT | *Interactive Response Technology* |
| IRRC | *Independent Radiology Review Committee* |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| ITC | *Indirect Treatment Comparison* |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | *Intention to treat* |
| i.v. | intravenös |
| IVRS | *Interactive Voice Response System* |
| IWRS | *Integrated Web Response System* |
| KI | Konfidenzintervall |
| KPS | *Karnofsky Performance Status* |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| LLN | *Lower Limit of Normal* (untere Grenze des Normbereichs) |
| LSMD | *Least Square Mean Difference* |
| MedDRA | *Medical Dictionary for Regulatory Activities* |
| MID | *Minimal Important Difference* |
| MMRM | *Mixed Model for Repeated Measurements* |
| MSD | Merck Sharp & Dohme Corp. |
| MTC | *Mixed Treatment Comparison* |
| mTOR | *Mammalian Target of Rapamycine* |
| NCI | *National Cancer Institute* |
| ORR | *Objective Response Rate* |
| PD-L1 | *Programmed Death-Ligand 1* |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| p.o. | peroral |
| PR | *Partial Response* |
| PT | *Preferred Terms* nach MedDRA |
| RCT | *Randomized Controlled Trial* |
| RECIST v1.1 | *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1* |
| ROW | *Rest of the World* |
| SD | *Stable Disease* |
| SE | Standardfehler |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte mittlere Differenzen |
| SMQs | *Standardised MedDRA Queries* |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| SOC | *System Organ Class* nach MedDRA |
| STE | *Surrogate Threshold Effects* |
| STROBE | *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TREND | *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | *Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normbereichs) |
| VAS | Visueller Analogskalenwert |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | *World Health Organization* |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

**Fragestellung**

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

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien, wobei die Patienten für die Nutzenbewertung anhand ihrer Prognose zu unterscheiden sind. Für Patienten mit günstiger Risikoprognose (Teilanwendungsgebiet a) definiert der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Risikoprognose (Teilanwendungsgebiet b) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose).

BMS (*Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*) stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA grundsätzlich zu, da diese den sich aktuell geänderten Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat abbildet. Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten gleich zweimal maßgeblich gewandelt: zunächst durch die Einführung der zielgerichteten Inhibitoren der Angiogenese, insbesondere Sunitinib im Jahr 2006, und des mTOR(*mammalian Target of Rapamycin*)-Signalwegs und nun erneut durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Entsprechend bildete der gewählte Studienkomparator Sunitinib der pivotalen Phase III-Studie von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib sowohl zum Zeitpunkt der Planung als auch der Durchführung der Studie den Behandlungsstandard adäquat ab. Dies wurde auch durch den G-BA in den letzten Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Festlegung von Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Risikoprofile bestätigt. Die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten entsprechend gegenüber Sunitinib [1-4]. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgend, untersucht BMS im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder

ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).

Zusammenfassend ergibt sich folgende Fragestellung:

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?

**Datenquellen**

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

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Selektion von Studien für einen direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign sowie Publikationstyp formuliert (siehe Abschnitt 4.2.2). Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Da im Rahmen der systematischen Recherche nach relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung keine direkt vergleichende RCT für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Dabei konnte eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem noch vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib untersucht. Damit ist Sunitinib zwingender Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich.

Zur Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib über den Brückenkomparator Sunitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden entsprechende Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign sowie Publikationstyp formuliert (siehe

Abschnitt 4.2.2). Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

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

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mittels mehrerer adjustierter indirekter Vergleiche auf Basis von RCT untersucht, da direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind. Dazu wurden folgende relevante RCT identifiziert:

- **CA209-9ER:** RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib
- **KEYNOTE-426:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit jeglichem Risikoprofil mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib
- **CA209-214:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib
- **JAVELIN Renal 101:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib

Die indirekten Vergleiche wurden in den entsprechenden Patientenpopulationen gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit der Methode nach Bucher et al. durchgeführt. Für die jeweils zu vergleichenden Endpunkte wurden der Effektschätzer und das Konfidenzintervall der Einzelstudien herangezogen. Sunitinib stellte in allen Studien den Kontrollarm dar, sodass eine einheitliche Behandlung in den jeweiligen Kontrollarmen sichergestellt ist und ein gemeinsamer Brückenkomparator zwischen den Studien vorliegt. Weitere Brückenkomparatoren waren nicht verfügbar. Die dargestellten indirekten Vergleiche basieren somit auf den folgenden, in Abbildung 4-1 dargestellten, einfachen Netzwerken über einen Brückenkomparator. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammenfassung von Risikoprofilen in Abhängigkeit der jeweiligen Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapien wurde auf einen indirekten Vergleich innerhalb eines gemeinsamen Netzwerks verzichtet. Ebenso war eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich, da für jede Behandlung nur jeweils eine Studie vorlag. Die Vergleichbarkeit der jeweiligen Studien innerhalb eines Netzwerks wird in Abschnitt 4.3.2.1.2 diskutiert.

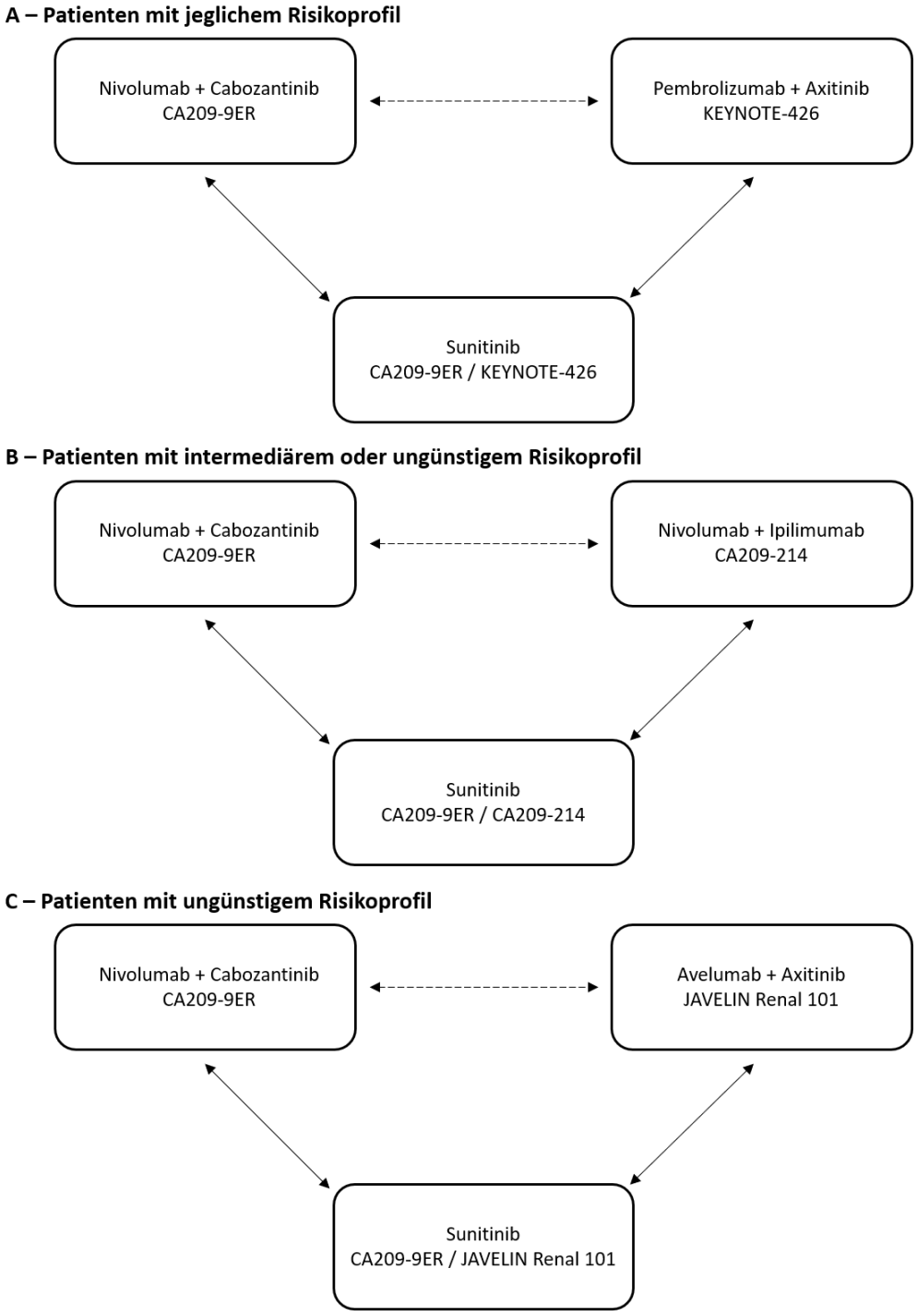



Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich nach den Anforderungen des CONSORT(*Consolidated Standards of Reporting Trials*)-Statements in Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie herangezogen:

- **Mortalität**
    - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
    - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*)
        - FKSI-DRS Summenwert
    - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*)
        - EQ-5D-Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*)
        - Gesamtscore FKSI-19
- **Verträglichkeit**
    - Unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Therapieabbruch wegen UE

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Modul wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Für diese Fragestellung werden drei indirekte Vergleiche herangezogen, in denen Nivolumab in

Kombination mit Cabozantinib über den Brückenkomparator Sunitinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) verglichen wird. Grundlage aller indirekter Vergleiche ist die Studie CA209-9ER, eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem Brückenkomparator und bis vor kurzem noch geltenden Therapiestandard Sunitinib untersucht. BMS erachtet auch die Ergebnisse dieser pivotalen Zulassungsstudie als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gemäß G-BA ergeben sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete. Da Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Teilanwendungsgebieten festgelegt ist, erfolgt die Darstellung der Evidenz gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Gesamtpopulationen der relevanten Studien, d. h. Patienten mit jeglichem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a und b). Die Darstellung der Evidenz gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erfolgt gemäß Festlegung des G-BA im Teilanwendungsgebiet b (Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, d. h. einer Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets b.

Die folgende Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib basierend auf der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER im Vergleich zum bis vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib zusammen. In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die jeweiligen Patientenpopulationen gemäß aktueller Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER

| **Endpunkt CA209-9ER** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib**<br>**Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6, Gesamtstudienpopulation)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Gesamtüberleben | HR = 0,659 [0,497; 0,873], p = 0,0034 |
| **Morbidität** | |
| *Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS* | |
| FKSI-DRS | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 1,33 [0,84; 1,83], p < 0,0001<br>SMD = 0,45 [0,28; 0,61]<br><br>*Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:*<br>MID = 3 Punkte: HR = 0,58 [0,41; 0,83], p = 0,0026<br>MID = 2 Punkte: HR = 0,59 [0,43; 0,80], p = 0,0006 |
| *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS* | |
| EQ-5D-VAS | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 3,48 [1,58; 5,39], p = 0,0004<br>SMD = 0,30 [0,14; 0,47]<br><br>*Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:*<br>MID = 7 Punkte: HR = 0,64 [0,47; 0,86], p = 0,0035<br>MID = 10 Punkte: HR = 0,56 [0,41; 0,78], p = 0,0005 |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | |
| *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19* | |
| FKSI-19 | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 2,38 [1,20; 3,56], p < 0,0001<br>SMD = 0,33 [0,17; 0,50] |
| **Verträglichkeit** | |
| *UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung*(1) | |
| Schwere UE (CTCAE ≥ 3) | HR = 0,881 [0,738; 1,052], p = 0,1660 |
| SUE | HR = 1,018 [0,810; 1,280], p = 0,8740 |
| Therapieabbruch wegen UE | HR = 1,576 [1,132; 2,195], p = 0,0066 |

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101

| **Endpunkt ITC** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Gesamtüberleben | HR = 1,117 [0,753; 1,656],<br>p = 0,5819 | HR = 0,940 [0,646; 1,368],<br>p = 0,7484 | HR = 0,795 [0,401; 1,575],<br>p = 0,5104 |
| **Morbidität** | | | |
| *Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS* | | | |
| FKSI-DRS | Mittlere Differenz = 1,33 [0,69; 1,97],<br>p < 0,0001<br>SMD = 0,32 [0,16; 0,47] | Mittlere Differenz = 0,57 [-0,19; 1,33],<br>p = 0,1412<br>SMD = 0,13 [-0,04; 0,29] | Mittlere Differenz = 1,15 [-0,93; 3,22],<br>p = 0,2774<br>SMD = 0,21 [-0,17; 0,58] |
| *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS* | | | |
| EQ-5D-VAS | Mittlere Differenz = 2,01 [-0,56; 4,58],<br>p = 0,1248<br>SMD = 0,12 [-0,03; 0,27] | Mittlere Differenz = 1,97 [-1,65; 5,59],<br>p = 0,2860<br>SMD = 0,09 [-0,08; 0,26] | Mittlere Differenz = 0,98 [-6,59; 8,55],<br>p = 0,7998<br>SMD = 0,05 [-0,33; 0,43] |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19* | | | |
| FKSI-19 | *k. A.*[(1)] | Mittlere Differenz = -0,49 [-2,25; 1,27],<br>p = 0,5849<br>SMD = -0,05 [-0,21; 0,12] | Mittlere Differenz = 0,84 [-3,40; 5,08],<br>p = 0,6978<br>SMD = 0,07 [-0,30; 0,45] |

| **Endpunkt ITC** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Verträglichkeit** | | | |
| *UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung* | | | |
| Schwere UE (CTCAE ≥ 3) | HR = 0,926 [0,733; 1,170], p = 0,5196 | HR = 1,279 [0,991; 1,650], p = 0,0586 | HR = 0,796 [0,454; 1,395], p = 0,4259 |
| SUE | HR = 0,789 [0,576; 1,081], p = 0,1397 | HR = 0,708 [0,516; 0,971], p = 0,0323 | HR = 0,694 [0,347; 1,390], p = 0,3027 |
| Therapieabbruch wegen UE | HR = 0,715 [0,456; 1,122], p = 0,1443 | HR = 0,915 [0,579; 1,446], p = 0,7047 | *k. A.*[(2)] |

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Für Patienten mit jeglichem Risikoprofil liegen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 aus der Studie KEYNOTE-426 für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.

(2) Für Therapieabbruch wegen UE sind keine Ereigniszeitanalysen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus publizierten Quellen für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib aus JAVELIN Renal 101 verfügbar.

***Endpunktkategorie Mortalität***

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib führt in der pivotalen Studie CA209-9ER im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (HR = 0,659 [95 %-KI: 0,497; 0,873], p = 0,0034). Sunitinib stellte bis vor kurzem noch den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und war damit auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorangegangenen Nutzenbewertungen der bereits zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen. Die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten entsprechend gegenüber Sunitinib. Unter Berücksichtigung einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV liegt aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Studie CA209-9ER hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Zusatznutzen vor, der vergleichbar zu den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Auch die ergänzend dargestellten Auswertungen aus den Kaplan-Meier-Kurven zu den abgeleiteten Überlebensraten, dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen sowie der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens bestätigen den hohen, mit den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen vergleichbaren Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Dabei ist insbesondere die bislang höchste erreichte Krankheitskontrollrate, d. h. der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung, von fast 90 % hervorzuheben. Darüber hinaus erreichen fast 10 % der Patienten eine komplette Remission, die wiederum eine Langzeitremission ermöglicht.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und den jeweiligen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil: HR = 1,117 [95 %-KI: 0,753; 1,656], p = 0,5819; Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,940 [95 %-KI: 0,646; 1,368], p = 0,7484; Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,795 [95 %-KI: 0,401; 1,575], p = 0,5104).

***Endpunktkategorie Morbidität***

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

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich in der pivotalen Studie CA209-9ER für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2 (SMD = 0,45 [95 %-KI: 0,28; 0,61]). Somit liegt hinsichtlich der Änderung

krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor. Dieser Vorteil bestätigt sich in den ergänzend dargestellten Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die *Minimal Important Difference* (MID) von 3 (HR = 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,83], p = 0,0026) bzw. 2 Punkten (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,80], p = 0,0006). Aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik in der Studie CA209-9ER liegt für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vor. Bislang konnte nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ebenfalls ein Vorteil gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Symptomatik bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil gezeigt werden.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich dieser positive Effekt von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf die krankheitsbedingte Symptomatik ebenfalls in einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt, auch wenn die untere Grenze des 95 %-KI nur knapp unterhalb des Werts von 0,2 liegt, ab dem von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann (SMD = 0,32 [95 %-KI: 0,16; 0,47]). Für die indirekten Vergleiche mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich in der Studie CA209-9ER ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,30 [95 %-KI: 0,14; 0,47]). Jedoch zeigen die Ergebnisse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 7 (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,47; 0,86], p = 0,0035) bzw. 10 Punkte (HR = 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,78], p = 0,0005) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Somit liegt hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor. Damit ist Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib die erste Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination, die sich vorteilhaft auf den Gesundheitszustand auswirkt.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die Endpunkte zur Morbidität ein robuster, klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS vor. Auch für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich vorteilhafte Effekte. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA liegen keine klinisch relevanten Unterschiede vor, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil zeigen.

***Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens FKSI-19 untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 zeigen sich in der Studie CA209-9ER statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der mittleren Änderung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bei Betrachtung des Hedges' g kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,33 [95 %-KI: 0,17; 0,50]).

In den indirekten Vergleichen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sowie Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 vor. Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 kein klinisch relevanter Unterschied für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib bzw. gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA vor.

***Endpunktkategorie Verträglichkeit***

In der Studie CA209-9ER zeigen sich hinsichtlich der Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtraten an schweren UE (UE Grad ≥ 3) und SUE. Für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (HR = 1,576 [95 %-KI: 1,132; 2,195], p = 0,0066). Unter Berücksichtigung der positiven Effekte auf das Gesamtüberleben, die Symptomatik und den Gesundheitszustand ist eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund dieses Nachteils jedoch nicht gerechtfertigt.

In den indirekten Vergleichen zeigen sich überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten an schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE. Nur für die Zeit bis zum Auftreten von SUE liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil vor (HR = 0,708 [95 %-KI: 0,516; 0,971], p = 0,0323).

*Zusatzanalysen zur Bewertung der Verträglichkeit*

Auf Ebene der SOC und PT liegen sowohl in der Einzelstudie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib als auch in den indirekten Vergleichen mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß aktueller Festlegung des G-BA vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor. Einzelne Patienten können von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ggf. profitieren, das Ergebnis zum Zusatznutzen bleibt davon jedoch unberührt.

Spezifische immunvermittelte UE sind unter einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, wie Nivolumab, aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten und treten entsprechend häufiger auf als unter einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor wie Sunitinib. Das Management dieser UE erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische oder diagnostische Maßnahmen. Die meisten immunvermittelten UE sind, sofern frühzeitig erkannt und adäquat behandelt, reversibel [5]. Aufgrund des bereits über viele Jahre hinweg gut untersuchten Nebenwirkungsprofils von Nivolumab und entsprechend entwickelten und wirkungsvoll eingesetzten Behandlungsalgorithmen im Umgang mit UE unter Nivolumab, ist davon auszugehen, dass die unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auftretenden Nebenwirkungen gut handhabbar sind. Dies trifft auch auf die in CA209-9ER aufgetretenen UE zu, welche sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen decken. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter Nivolumab – und damit auch unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib – sind der Fachinformation von Nivolumab zu entnehmen (vgl. auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 M) [6].

**Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Für ***Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber Sunitinib***, dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorangegangenen Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer,

- **Morbidität** eine Abschwächung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS,

- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein deutlicher positiver Effekt auf die Lebensqualität gemäß FKSI-19 sowie

- **Verträglichkeit** ein akzeptables und handhabbares Nebenwirkungsprofil, das die positiven Effekte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht einschränkt.

Für ***Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA***, d. h. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer,

- **Morbidität** ein vergleichbarer Einfluss auf die krankheitsbezogenen Symptome und den Gesundheitszustand, basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sogar ein deutlicher Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS,

- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein vergleichbarer Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

- **Verträglichkeit** ein adäquates Sicherheitsprofil, hinsichtlich einzelner Ergebnisse auch vorteilhafte Effekte, sodass einzelne Patienten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ggf. profitieren können.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV. Der Zusatznutzen beruht insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbedingter Symptome und für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zudem ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen ist begründet durch eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung krankheitsbedingter Symptome im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil, und ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. In Bezug auf das Sicherheitsprofil liegen darüber hinaus für bestimmte Aspekte auch Vorteile vor, die im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten einen höheren Nutzen bedeuten können.

## 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.*

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [6]. Bei dieser **Patientenpopulation** handelt es sich um Patienten, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine erste systemische Therapie indiziert ist.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete mit unterschiedlichen **zweckmäßigen Vergleichstherapien**, wobei die Patienten für die Nutzenbewertung anhand ihrer Prognose zu unterscheiden sind. Für Patienten mit günstiger Risikoprognose definiert der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Risikoprognose Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) [7].

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Gleichwohl weist BMS darauf hin, dass bis vor kurzem insbesondere der Angiogenese-Inhibitor Sunitinib noch Therapiestandard – und damit auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im gesamten Anwendungsgebiet war. Entsprechend erfolgten die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber Sunitinib. Eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ist durch die derzeitige Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht mehr gegeben.

Im vorliegenden Dossier leitet BMS den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil, zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und zu Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ab. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib stellt in beiden Teilanwendungsgebieten die zweckmäßige Vergleichstherapie dar, sodass die Evidenzdarstellung auf Patienten jeglichen Risikoprofils beruht.

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von RCT?

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Ziel der nachfolgend beschriebenen Informationsbeschaffung war die Identifikation der bestverfügbaren Evidenz zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Hierzu wurde ein hierarchisches Vorgehen gewählt:

1. Nachweis des Zusatznutzens durch einen **direkten Vergleich** auf Basis randomisierter kontrollierter Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie

2. Nachweis des Zusatznutzens durch einen **indirekten Vergleich** von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von RCT

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

Es wurden nur solche Studien eingeschlossen, bei denen mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. In allen anderen Fällen wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn Analysen der relevanten Teilpopulationen vorliegen oder möglich sind oder wenn eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt ist [8].

**Selektionskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---|---|---|
| 1 Patientenpopulation | Erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom | Die Studienpopulation ist nicht wie definiert. |
| 2 Intervention | Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in den zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Zulassung | Die Intervention ist nicht wie definiert. |
| 3 Vergleichstherapie | Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen | Die Vergleichstherapie ist nicht wie definiert. |
| 4 Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet. | Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet. |
| 5 Studiendesign | Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. | Die Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Studie. |
| 6 Publikationstyp | Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht ist verfügbar. | Nur ein Review, Abstract oder Kongress-Poster ist verfügbar. |
| 7 Registereintrag | / | Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP)<br>*[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]* |

EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; WHO: *World Health Organization*

***Erläuterungen und Begründungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien***

*Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):*

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wurden Studien mit erwachsenen Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingeschlossen.

*Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):*

Gemäß Zulassung wurden Studien eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchten:

- 240 mg Nivolumab intravenös (i.v.) alle zwei Wochen oder 480 mg Nivolumab i.v. alle vier Wochen kombiniert mit 40 mg Cabozantinib peroral (p.o.) einmal täglich [6]

*Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):*

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden als Vergleichstherapien Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, und Avelumab in Kombination mit Axitinib in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation berücksichtigt.

*Endpunkte (Ein-/Ausschlusskriterium 4):*

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

*Studiendesign (Ein-/Ausschlusskriterium 5):*

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

*Publikationstyp (Ein-/Ausschlusskriterium 6):*

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

*Registereintrag (Ein-/Ausschlusskriterium 7):*

In der Literaturdatenbank der Cochrane Library sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Gemäß Anforderungen der Dossiervorlage wird eine separate Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und der *International Clinical Trials Registry Platform* der *World Health Organization* (WHO ICTRP) gefordert. Entsprechende Treffer sollten somit über die Suche in den Studienregistern identifiziert werden können, sodass sie im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen werden können. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand dieses Selektionskriteriums ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden.

**Selektionskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Im Rahmen der systematischen Recherche nach Studien für einen direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde in einem zweiten Schritt eine systematische Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

| | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---|---|---|
| 1 Patientenpopulation | Erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom | Die Studienpopulation ist nicht wie definiert. |
| 2 Intervention | **Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:**<br>Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in den zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Zulassung<br>**Recherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**<br>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen | Die Intervention ist nicht wie definiert. |
| 3 Vergleichstherapie | **Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:**<br>Jegliche Vergleichstherapie.<br>**Recherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**<br>Sunitinib(1) | Die Vergleichstherapie ist nicht wie definiert. |
| 4 Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet. | Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet. |
| 5 Studiendesign | Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. | Die Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Studie. |
| 6 Publikationstyp | Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht ist verfügbar. | Nur ein Review, Abstract oder Kongress-Poster ist verfügbar. |

| | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---|---|---|
| 7 Registereintrag | / | Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP)<br>*[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]* |

EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; WHO: *World Health Organization*

(1) Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nur eine relevante Studie identifiziert, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Sunitinib vergleicht. Entsprechend stellt Sunitinib den zwingenden Brückenkomparator ersten Grades für indirekte Vergleiche dar.

***Erläuterungen und Begründungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien***

Hinsichtlich der Selektionskriterien 1 und 4 – 7 ergeben sich keine Abweichungen gegenüber den Kriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich. Abweichungen bezüglich der Selektionskriterien 2 (Intervention) und 3 (Vergleichstherapie) sind nachfolgend näher erläutert.

*Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche*

Als Basis für die systematische Recherche nach relevanten Studien für indirekte Vergleiche wurde in einem ersten Schritt erneut nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gemäß Zulassung gesucht (siehe Selektionskriterium 2 der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich).

Eine Abweichung betraf die Wahl der Vergleichstherapie (Selektionskriterium 3), welche im Rahmen der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche nicht eingeschränkt wurde. Dadurch wurde sichergestellt, dass alle potentiellen Brückenkomparatoren identifiziert werden konnten.

*Recherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche*

Basierend auf den im vorangegangenen Schritt identifizierten potentiellen Brückenkomparatoren, wurde nachfolgend nach RCT gesucht, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem identifizierten Brückenkomparator (hier Sunitinib) untersuchen. Die Selektionskriterien 2 (Intervention) und 3 (Vergleichstherapie) wurden entsprechend wie folgt definiert:

Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):

Gemäß Zulassungen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Studien eingeschlossen, die folgende Interventionen untersuchten:

- 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab i.v. alle drei Wochen kombiniert mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab i.v. alle drei Wochen für die ersten vier Dosen und anschließend entweder 240 mg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg Nivolumab i.v. alle vier Wochen als Monotherapie [6, 9][1]

oder

- 200 mg Pembrolizumab i.v. alle drei Wochen kombiniert mit 5 mg Axitinib p.o. zweimal täglich [10, 11]

oder

- 800 mg Avelumab i.v. alle zwei Wochen kombiniert mit 5 mg Axitinib p.o. zweimal täglich [11, 12][2]

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

In der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine relevante Studie identifiziert, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Sunitinib vergleicht. Entsprechend stellt Sunitinib den zwingenden Brückenkomparator ersten Grades für einen indirekten Vergleich dar. Im Rahmen der Recherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche wurden nur Studien eingeschlossen, die als Vergleichstherapie Sunitinib in der folgenden zugelassenen Dosierung untersuchen:

- 50 mg Sunitinib p.o. einmal täglich für vier aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4/2-Schema) [13]

[1] Nivolumab wurde ursprünglich in der KG-adjustierten Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) zugelassen. Am 23.04.2018 hat die EMA die KG-unabhängige Dosierung von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle vier Wochen (nur für die Indikationen fortgeschrittenes Melanom und Nierenzellkarzinom) aufgrund von übertragbaren Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Dosisregime im Vergleich zu der KG-adjustierten Dosierung zugelassen. Aufgrund der von der EMA bestätigten Übertragbarkeit der Ergebnisse der KG-unabhängigen und KG-adjustierten Dosierung werden auch solche Studien berücksichtigt, in denen Nivolumab in der Monotherapiephase KG-adjustiert angewendet wurde.

[2] Avelumab wurde ursprünglich in der KG-adjustierten Dosierung von 10 mg/kg KG zugelassen. Mit der Zulassungserweiterung für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms in Kombination mit Axitinib am 24.10.2019 hat die EMA die KG-unabhängige Dosierung von 800 mg Avelumab alle zwei Wochen aufgrund von übertragbaren Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Dosierung mit der zuvor zugelassenen KG-adjustierten Dosierung zugelassen. Aufgrund der von der EMA bestätigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der KG-unabhängigen und KG-adjustierten Dosierung werden auch solche Studien berücksichtigt, in denen Avelumab KG-adjustiert angewendet wurde.

### 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 bibliographische Literaturrecherche wurde im Zeitraum vom 10.03.2021 bis zum 15.03.2021 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt, weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ 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.*

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde im Zeitraum vom 16.03.2021 bis zum 17.03.2021 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx), *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche vorgenommen. Sofern sinnvoll, wurden einzelne Recherchen nach einer Intervention mit der Indikation verknüpft, um handhabbare Trefferzahlen zu erzielen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten, relevanten Studien zu überprüfen, wurde anschließend in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (Clinical Data) und des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) nach den aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche der Studienregister identifizierten, relevanten Studien gezielt gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche vorgenommen.

#### 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 –ergebnissen[3]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 24.03.2021 eine Suche nach den Studien durchgeführt, die aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche der Studienregister als relevant identifiziert wurden. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet.

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

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

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

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

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen, relevanten RCT, d. h. auch die in den indirekten Vergleichen herangezogenen Studien.

### 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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als*

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] 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.

*patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

**Patientencharakteristika**

Die in der relevanten Studie CA209-9ER untersuchte Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und jeglicher Prognose, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie **CA209-9ER** beschrieben:

***Demographische Charakteristika:***

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Region

***Krankheitsspezifische Charakteristika:***

- Karnofsky-Perfomance Status (KPS)
- *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*(IMDC)-Score
- Zeit seit Erstdiagnose
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert
- Hämoglobin-Wert
- Korrigierter Serumkalzium-Spiegel
- Absolute Neutrophilenzahl

- Thrombozytenzahl
- Alkalische Phosphatase
- Vorherige Nephrektomie
- Vorherige Radiotherapie
- *Programmed Death-Ligand* 1 (PD-L1)-Status
- Sarkomatoide Differenzierung
- Tumorstadium bei Erstdiagnose
- Metastasen-Lokalisation

Sofern diese Patientencharakteristika für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie **KEYNOTE-426**), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Studie **CA209-214**) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (Studie **JAVELIN Renal 101**) ebenfalls verfügbar sind, werden sie entsprechend dargestellt.

**Patientenrelevante Endpunkte**

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

- **Mortalität**
    - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
    - Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS
        - FKSI-DRS Summenwert
    - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D
        - EQ-5D-VAS
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI
        - Gesamtscore FKSI-19

- **Verträglichkeit**
    - UE Grad ≥ 3
    - SUE
    - Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS), zum Therapieansprechen sowie zu jeglichen UE dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Sofern diese Endpunkte für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Studie CA209-214) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (Studie JAVELIN Renal 101) ebenfalls verfügbar sind und im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenübergestellt werden können, werden sie entsprechend dargestellt.

**Mortalität**

***Gesamtüberleben***

*Patientenrelevanz*

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

*Operationalisierung/Validität*

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

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

**Morbidität**

***Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS***

*Patientenrelevanz*

Die Verminderung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der damit zusammenhängenden Krankheitsbelastung ist ein primäres Ziel jeder Krebsbehandlung im fortgeschrittenen Stadium. Aufgrund sehr geringer Heilungsaussichten bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist die Relevanz einer Symptomverminderung als hoch einzuschätzen [14].

*Operationalisierung/Validität*

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erfasst. Dieser Fragebogen ist eine Subskala des FKSI-19 (19 Fragen, siehe unten) und erfasst ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Die Symptome werden mittels neun Fragen zu Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie durch das Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine niedrige Symptombelastung wider [14].

***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS***

*Patientenrelevanz*

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

*Operationalisierung/Validität*

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen reliabel und valide [15].

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI***

*Patientenrelevanz*

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

*Operationalisierung/Validität*

Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Der FKSI-19 stellt eine Weiterentwicklung des FKSI-15 dar. Beide Fragebögen wurden unter Einbeziehung von Patienten und klinischen Experten entwickelt und im Vergleich zum *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) validiert [16-18].

Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe oben). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde schließlich um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität [16, 17]. Alle

Fragen werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine niedrige Belastung durch die Erkrankung wider [16, 17].

**Verträglichkeit**

*Patientenrelevanz*

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE. Dennoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

*Operationalisierung/Validität*

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 (für indirekte Vergleiche mit KEYNOTE-426 (außer SUE) und JAVELIN Renal 101) bzw. 100 Tage (für indirekte Vergleiche mit CA209-214 und SUE aus KEYNOTE-426) nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE, zu schweren UE (UE vom Grad ≥ 3 nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)), zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE vom Grad ≥ 3 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde.

Die Hauptanalysen im vorliegenden Dossier umfassen alle in der Studie erfassten UE mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen (für indirekte Vergleiche mit KEYNOTE-426 (außer SUE) und JAVELIN Renal 101) bzw. 100 Tagen (für indirekte Vergleiche mit CA209-214 und SUE aus KEYNOTE-426), wobei die Analysen um solche aufgetretenen Ereignisse bereinigt wurden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Die entsprechenden, nicht berücksichtigten *Preferred Terms* (PT) können daher von Studie zu Studie variieren.

Die Hauptanalyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten.

Zusätzlich werden Ereigniszeitanalysen für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und SUE auf Ebene der SOC (*System Organ Class*) und PT entsprechend der Grenzen zur Darstellung gemäß Dossiervorlage dargestellt. Für Therapieabbrüche wegen UE werden die Inzidenzen auf Ebene der SOC und PT ergänzend berichtet.

Immunonkologika rufen aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (imUE) hervor. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in den Studien zu Nivolumab besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für

den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation von Nivolumab.

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

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

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

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

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

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

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu spezifischen UE und imUE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 und zu SUE in Analogie zur Hauptanalyse der UE.

Analysen zu UE von spezifischem Interesse in den Studien KEYNOTE-426 und JAVELIN Renal 101 unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Operationalisierungen von denen in den Studien CA209-9ER und CA209-214 und werden daher nicht berichtet.

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 20.0 (CA209-214), Version 21.0 (KEYNOTE-426 und JAVELIN Renal 1010) und Version 22.1 (CA209-9ER)) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE (Version 4) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

**Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik**

***Ereigniszeitanalysen (Auswertungen zur Mortalität und Verträglichkeit)***

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

***Kontinuierliche Endpunkte (Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität)***

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

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

Aufgrund der Verfügbarkeit der Daten für die indirekten Vergleiche aus allen als relevant identifizierten Studien wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und als Hauptanalyse gewählt.

Für die EQ-5D-VAS sowie den FKSI-DRS existieren zudem validierte Responsekriterien im Sinne individueller *Minimal Important Difference* (MID). Die darauf beruhenden Responderanalysen wurden zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der validierten MID bzgl. der Anzahl der Patienten mit bestätigter Verschlechterung als Sensitivitätsanalysen für die Studie CA209-9ER durchgeführt; für weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.4.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[7] 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 verwendet[8] 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[9, 7] 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.

[7] 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.
[8] 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.
[9] 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.*

Der Bewertung liegt jeweils nur eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CA209-9ER) und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-214) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (JAVELIN Renal 101) zugrunde, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

*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.*

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine direkt vergleichende RCT identifiziert. Die Evidenzdarstellung zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfolgt daher auf Basis von indirekten Vergleichen. Sensitivitätsanalysen für die indirekten Vergleiche werden in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen auf Einzelstudienebene für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER werden nachfolgend beschrieben.

**Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Endpunkte der Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-9ER**

Für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität der Einzelstudie CA209-9ER werden jeweils verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

***Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (auf Basis validierter MID)***

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

*Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS*

Eine klinisch relevante Progression krankheitsbezogener Symptome ist definiert als ein Abfall des FKSI-DRS-Summenwertes um 2 bis 3 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Dieser Wert basiert auf der von Cella et al. berechneten MID [14].

*Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS*

Für onkologische Indikationen wurde eine Verschlechterung um 7 bis 10 Punkte auf der VAS als klinisch relevante Änderung definiert [19]. Dementsprechend wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bis 10 Punkte durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [20, 21].

**Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus CA209-9ER**

***Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das Gesamtüberleben ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Crossover und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist PFS ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (*Disease-Free Survival*, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*" [22, 23].

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

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

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

PFS wird auf Einzelstudienebene für CA209-9ER analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

***Zusatzanalyse 2: Tumoransprechen***

Die objektive Ansprechrate (ORR) wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [22]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Angabe von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens dargestellt (*Best Overall Response*, BOR). Darüber hinaus stellt auch die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) eine wichtige Kennzahl zur Beurteilung des Therapieerfolgs und der Notwendigkeit einer Folgetherapie dar.

ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (*Complete Response*, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (*Partial Response*, PR) pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Die Bestätigung des Ansprechens muss innerhalb von vier Wochen nach dem initialen Ansprechen erfolgen. DCR ist definiert als Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (*Stable Disease*, SD). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten bestätigten, dokumentierten Ansprechens (CR oder PR). Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die DOR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Das Tumoransprechen wird auf Einzelstudienebene für CA209-9ER analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

#### 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.*

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine direkt vergleichende RCT identifiziert. Die Evidenzdarstellung zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfolgt daher auf Basis von indirekten Vergleichen.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt [8]. Im Allgemeinen werden Subgruppenergebnisse als hypothesen-generierend betrachtet. Bei der Interpretation von Subgruppenergebnissen muss immer auch die medizinische Rationale und die Subgruppengröße mit einbezogen werden. Es ist problematisch, allein auf Basis von Interaktionstests Aussagen über den Zusatznutzen von Subgruppen nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung abzuleiten.

Insbesondere bei indirekten Vergleichen unterliegen Subgruppenanalysen weiteren Limitationen. So kommt es zu einer hohen Variabilität der resultierenden Interaktions-p-Werte zwischen verschiedenen angewendeten Methoden, z. B. der Methode nach Bucher und dem Cox-Modell, sodass die Interaktionstests schwer zu interpretieren sind [24, 25]. Aussagen zu potentiellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind dadurch nicht möglich.

Aufgrund dieser Limitationen, insbesondere der limitierten Interpretierbarkeit im Rahmen von indirekten Vergleichen, wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

#### 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 Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[11] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[12] und Rücker (2012)[13] 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

[10] 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.
[11] 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.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

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[15, 16, 17]

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

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

[14] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[15] 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.
[16] 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
[17] 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 und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Fragestellung zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) konnte im Rahmen der systematischen Recherche keine direkt vergleichende, geeignete Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Gemäß § 5 Abs. 5 S. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA können in diesem Fall klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, welche sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens eignen. Vorrangig sind auch hier randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien zugrunde zu legen.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wurde entsprechend ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) durchgeführt. Die Identifikation geeigneter Studien erfolgte auf Basis einer mehrstufigen, systematischen Recherche: in einem ersten Schritt wurde nach relevanten randomisiert kontrollierten Studien mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gesucht, um im darauf folgenden Schritt Studien mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ersten Grades, d. h. im vorliegenden Fall Sunitinib, ermöglichen.

Für einen indirekten Vergleich wurden die randomisierten, kontrollierten Studien **CA209-9ER** (zum direkten Vergleich zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Sunitinib) sowie **KEYNOTE-426** (zum direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib), **CA209-214** (zum direkten Vergleich zwischen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Sunitinib) und **JAVELIN Renal 101** (zum direkten Vergleich zwischen Avelumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib) identifiziert, die folgende drei indirekte Vergleiche ermöglichen:

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426 für Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab über den Brückenkomparator Sunitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und CA209-214 für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Avelumab in Kombination mit Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Die durchgeführten indirekten Vergleiche unter Verwendung des Brückenkomparators Sunitinib sind in Abbildung 4-1 schematisch dargestellt.

Da für die hier dargestellten indirekten Vergleiche jeweils nur eine Studie auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlag, konnte keine Homogenitätsprüfung stattfinden. Ebenso musste auf eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit direkt vergleichenden Studien verzichtet werden, da keine direkt vergleichenden Studien für die hier untersuchten Vergleiche identifiziert werden konnten.

**Adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al.**

Die indirekten Vergleiche wurden nach dem Verfahren nach Bucher et al. (1997) [26] durchgeführt und basieren auf folgenden Beziehungen der Effektmaße (θ) und ihrer Standardfehler (*standard error*, SE):

(1) $\ln \theta bc = \ln \theta ab - \ln \theta ac$

(2) $SE(\ln \theta bc) = \sqrt{((SE(\ln \theta ab))^2 + (SE(\ln \theta ac))^2)}$

(3) 95 %-KI für $\ln \theta bc = \ln \theta bc \pm 1{,}96 \times SE(\ln \theta bc)$

Für die hier relevanten, durchführbaren indirekten Vergleiche kommen nur Hazard Ratios (HR) und *Least Square Mean Differences* (LSMD) infrage. Hierfür werden die Schätzungen der Behandlungseffekte aus jeder der in den Studien durchgeführten Analysen verwendet. Für HR werden die Effektmaße θ in den Formeln (1) bis (3) wie angegeben herangezogen. Für die LSMD wird in den Formeln (1) bis (3) auf das Logarithmieren des Effektmaßes verzichtet.

Für die Berechnung der indirekten Vergleiche wurde die Software „R“ (Version 4.0.3. oder höher) verwendet.

Da die eingeschlossenen Studien eine hinreichende Ähnlichkeit hinsichtlich des Studiendesigns und der Patientencharakteristika aufweisen und für die Studien KEYNOTE-426 und JAVELIN Renal 101 keine patientenindividuellen Daten vorliegen, wurden keine Sensitivitätsanalysen berechnet.

**Bewertung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien**

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.1.2. Grundsätzlich weisen die identifizierten Studien eine hinreichende Ähnlichkeit hinsichtlich des Studiendesigns (multizentrische, offene RCT), der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tabelle 4-34) sowie der Patientencharakteristika (s. Tabelle 4-30, Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32) auf, sodass sie sich für einen indirekten Vergleich eignen.

***Analyse der Patienten gemäß IMDC-Risikoprofil***

Der G-BA hat im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Teilpopulationen definiert: Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) [7]. In den zu untersuchenden Studien wurden Patienten jeglichen Risikoprofils eingeschlossen. Tabelle 4-5 fasst die Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die Risikoprofile gemäß IMDC-Score zusammen.

Für den indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zeigt sich eine vergleichbare Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die unterschiedlichen Risikoprofile (Verhältnis günstig/intermediär/ungünstig in CA209-9ER vs. KEYNOTE-426: 22,6 %/57,6 %/19,7 % vs. 31,2 %/56,2 %/12,5 %). In der Studie KEYNOTE-426 sind etwas mehr Patienten mit günstigem Risikoprofil und etwas weniger Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen. Innerhalb der jeweiligen Einzelstudien sind die Patienten gleichmäßig auf die jeweiligen beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Risikoprofile verteilt, sodass bei Berücksichtigung der relativen Effektschätzer der Einzelstudien für die Berechnung der indirekten Vergleiche von keiner relevanten Verzerrung auszugehen ist.

Für den indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigt sich für die bewertungsrelevante Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil eine sehr ähnliche Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die Risikoprofile (Verhältnis intermediär/ungünstig in CA209-9ER vs. CA209-214: 74,6 %/25,4 % vs. 74,5 %/23,5 %).

Für den indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Avelumab in Kombination mit Axitinib ist gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur die Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil bewertungsrelevant.

Tabelle 4-5: Vergleich erfasster Risikoprofile gemäß IMDC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Studienpopulation

| **Studie** | | **IMDC-Risikoprofil n/N (% des Studienarms bzw. Gesamt)** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **günstig** | **intermediär** | **ungünstig** |
| CA209-9ER | Gesamt | 147/651 (22,6) | 375/651 (57,6) | 128/651 (19,7) |
| | Teilpopulation mit intermediärer/ ungünstiger Prognose | / | 375/503 (74,6) | 128/503 (25,4) |
| KEYNOTE-426 | Gesamt | 269/861 (31,2) | 484/861 (56,2) | 108/861 (12,5) |
| CA209-214 | Gesamt | *17/847 (2,0)*[(1)] | 631/847 (74,5) | 199/847 (23,5) |
| JAVELIN Renal 101 | Gesamt | *190/886 (21,4)*[(1)] | *547/886 (61,7)*[(1)] | 143/886 (16,1) |

Quellen: [27, 28]

IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*

(1) Teilpopulation ist für indirekte Vergleiche nicht relevant, da die Intervention nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population entspricht.

### *Datenschnitte für die indirekten Vergleiche*

Für die Analysen der Studie **CA209-9ER** wurde für alle untersuchten Endpunkte der Datenschnitt vom 10.09.2020 mit einem Mindest-Follow-up (Zeit vom Einschluss des letzten Patienten bis Datenbankschluss) von etwa 16,0 Monaten verwendet, da dieser das längste Follow-Up und somit die größte Ergebnissicherheit insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben aufweist. Für die Analysen der Studie **KEYNOTE-426** wurde der Datenschnitt vom 02.01.2019 mit einem Mindest-Follow-up von etwa 11,2 Monaten, für **CA209-214** der Datenschnitt vom 07.08.2017 mit einem Mindest-Follow-up von etwa 17,4 Monaten und für **JAVELIN Renal 101** der Datenschnitt vom 28.01.2019 mit einem Mindest-Follow-up von etwa 13,3 Monaten herangezogen, da zu den jeweiligen Zeitpunkten die eingeschlossenen Patienten ein weitgehend vergleichbares Mindest-Follow-Up aufwiesen wie die Patienten der Studie CA209-9ER zum dargestellten Datenschnitt.

Tabelle 4-6: Beobachtungs- und Behandlungsdauern in RCT mit zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Studie [eingeschlossene Studienpopulation]** | **Datenschnitt** | **Studienarm** | **Beobachtungsdauer [Monate]** | | **Behandlungsdauer [Monate]** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Min; Max** | **Median (SD)** | **Min; Max** | **Median [95 %-KI]** |
| *RCT mit zu bewertendem Arzneimittel* | | | | | | |
| **Nivolumab + Cabozantinib** | | | | | | |
| CA209-9ER [Patienten mit jeglichem Risikoprofil] | 30.03.2020 1. Interimsanalyse zum OS und finale Analyse zum PFS | N+C: | 0,0; 27,8 | 15,70 (5,74) | 0,2; 27,3 | 14,26 |
| | | S: | 0,0; 27,4 | 14,59 (6,45) | 0,8; 27,6 | 9,23 |
| | **10.09.2020** 2. Interimsanalyse zum OS | Patienten mit jeglichem Risikoprofil | | | | |
| | | N+C: | 0,0; 32,9 | 20,50 (7,36) | 0,2; 32,2 | 17,99 |
| | | S: | 0,0; 32,7 | 19,40 (8,41) | 0,5; 33,1 | 15,90 |
| | | Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil | | | | |
| | | N+C: | 0,0; 32,9 | 20,34 (7,54) | 0,2; 32,1 | 17,95 |
| | | S: | 0,0; 32,7 | 18,64 (8,61) | 0,5; 33,1 | 7,66 |
| | | Patienten mit ungünstigem Risikoprofil | | | | |
| | | N+C: | 0,7; 29,4 | 20,24 (7,86) | 0,2; 27,6 | 14,03 |
| | | S: | 0,7; 29,5 | 11,15 (8,94) | 0,9; 24,4 | 3,84 |
| *RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie* | | | | | | |
| **Pembrolizumab + Axitinib** | | | | | | |
| KEYNOTE-426 [Patienten mit jeglichem Risikoprofil] | 24.08.2018 1. Interimsanalyse [29] | P+A: | 0,1; 22,0 | 12,8 | 0,03; 21,2 | 10,4 |
| | | S: | | | 0,07; 20,5 | 7,8 |
| | **02.01.2019** Post-hoc EMA-Datenschnitt [27] | P+A: | *k. A.* | 17,23 | 0,03; 25,69 | 14,03 |
| | | S: | *k. A.* | 15,51 | 0,07; 25,76 | 10,42 |

| Studie [eingeschlossene Studienpopulation] | Datenschnitt | Studienarm | Beobachtungsdauer [Monate] | | Behandlungsdauer [Monate] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Min; Max | Median (SD) | Min; Max | Median [95 %-KI] |
| **Nivolumab + Ipilimumab** | | | | | | |
| CA209-214 [Patienten mit intermediärem/ ungünstigem Risikoprofil] | **07.08.2017** 1. Interimsanalyse zum OS und finale Analyse ORR und PFS | N+I: | 0,0; 31,7 | 21,49 (7,84) | 0,0; 28,8 | 7,39 [5,72; 8,38] |
| | | S: | 0,6; 31,8 | 19,91 (8,29) | 0,0; 28,6 | 6,09 [5,09; 6,67] |
| | 01.03.2018 OS-Analyse auf Anforderung der Zulassungsbehörden | N+I: | 0,0; 37,1 | 26,51 (10,14) | 0,0; 35,9 | 7,39 [5,72; 8,38] |
| | | S: | 0,6; 37,6 | 22,47 (10,69) | 0,0; 34,5 | 6,09 [5,09; 6,67] |
| | 06.08.2018 2. Interimsanalyse zum OS | N+I: | 0,0; 43,2 | 32,30 (12,50) | 0,0; 41,2 | 7,39 [5,72; 8,38] |
| | | S: | 0,6; 43,5 | 23,84 (13,19) | 0,0; 39,1 | 6,09 [5,09; 6,67] |
| **Avelumab + Axitinib** | | | | | | |
| JAVELIN Renal 101 [Patienten mit jeglichem Risikoprofil] | 20.06.2018 1. Interimsanalyse PFS und OS [30] | Av+A: | *k. A.* | 12,0 | Av: 0,02; 25,3 A: 0,02; 24,9 | Av: 8,6 A: 9,0 |
| | | S: | *k. A.* | 11,5 | 0,2; 23,0 | 7,3 |
| | **28.01.2019** Finale Analyse PFS und 2. Interimsanalyse OS [28] | Patienten mit jeglichem Risikoprofil | | | | |
| | | Av+A: | 0,0; 32,3 | 17,59 (7,04) | 0,5; 32,2 | 14,69 |
| | | S: | 0,0; 32,1 | 16,34 (7,34) | 0,2; 27,7 | 8,25 |
| | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil** | | | | |
| | | Av+A: | 0,3; 32,2 | 14,78 (7,72) | 0,5; 32,2 | 9,15 |
| | | S: | 0,0; 28,4 | 9,49 (7,28) | 0,4; 20,8 | 4,11 |

A: Axitinib; Av: Avelumab; I: Ipilimumab; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Nivolumab; ORR: *Overall Response Rate*; OS: *Overall Survival*; P: Pembrolizumab; PFS: *Progression-free Survival*; S: Sunitinib; SD: Standardabweichung

***Operationalisierungen der Endpunkte***

In den für die indirekten Vergleiche als relevant identifizierten Studien liegen teilweise leichte Abweichungen hinsichtlich der Operationalisierung von Endpunkten vor. Um möglichst robuste Vergleiche zu erreichen, wurden, sofern möglich, die Operationalisierungen für einen indirekten Vergleich angeglichen. Dies trifft auf die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Erhebung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS, des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 und zur Verträglichkeit zu.

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden für die Studien CA209-9ER und CA209-214 Auswertungen herangezogen, die eine Erhebung während der Behandlung alle sechs Wochen in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt. Dies entspricht zum einen einer Auswertung aller gemeinsamer Zeitpunkte in beiden Behandlungsarmen bei der Studie CA209-9ER als auch der Operationalisierung in der Studie JAVELIN Renal 101. Für KEYNOTE-426 liegen entsprechende Auswertungen der gemeinsamen Erhebungszeitpunkte nicht vor. Eine Anpassung der Operationalisierung in CA209-9ER entsprechend der Erhebungszeitpunkte in KEYNOTE-426 war nicht möglich, da nicht für alle Zeitpunkte entsprechende Erhebungen aus CA209-9ER vorliegen (siehe auch Tabelle 4-7).

UE wurden in CA209-9ER und CA209-214 bis 100 Tage nach Behandlungsende erhoben und für den indirekten Vergleich berücksichtigt. Für KEYNOTE-426 liegen Auswertungen zu UE mit einer Erhebung bis 30 Tage nach Behandlungsende für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE und bis 90 Tage nach Behandlungsende für SUE vor. Für den indirekten Vergleich mit KEYNOTE-426 wurden die Erhebungszeiträume für die UE in CA209-9ER analog gewählt. Da eine Erhebung bis 90 Tage nach Behandlungsende mit den präspezifizierten Analysen aus CA209-9ER bis 100 Tage nach Behandlungsende als ausreichend vergleichbar angesehen wird, wurden diese beiden Erhebungszeiträume für den indirekten Vergleich der SUE herangezogen. In JAVELIN Renal 101 wurden UE bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben, der indirekte Vergleich mit CA209-9ER berücksichtigt entsprechend diesen Erhebungszeitraum in beiden herangezogenen Studien (siehe auch Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Übersicht der herangezogenen Endpunkte und Operationalisierungen für die indirekten Vergleiche

| **Endpunkt** | **CA209-9ER** | **KEYNOTE-426** | **CA209-214** | **JAVELIN Renal 101** |
|---|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | | |
| *Gesamtüberleben* | | | | |
| Herangezogene Analyse für den indirekten Vergleich: | Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache | | | |

| Endpunkt | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| **Morbidität** | | | | |
| *Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS* | | | | |
| Erhebungszeitpunkte: | • N+C: alle 2 Wochen<br>• S: alle 6 Wochen | • P+A: alle 3 (bis Woche 24), 6 (bis Woche 54), bzw. 12 Wochen<br>• S: 4-/2-Wochen-Rhythmus bis Woche 24, danach analog zu P+A | • Beide Arme: alle 3 Wochen (Zyklus 1 & 2) bzw. im 4-/2-Wochen-Rhythmus | • Beide Arme: alle 6 Wochen |
| Für indirekten Vergleich berücksichtigte Erhebungszeitpunkte und -zeitraum: | • **Beide Arme: alle 6 Wochen für alle Zeitpunkte mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm** | • Alle Erhebungszeitpunkte pro Behandlungsarm | • **Beide Arme: alle 6 Wochen für alle Zeitpunkte mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm** | • **Beide Arme: alle 6 Wochen** |
| Herangezogene Analyse für den indirekten Vergleich: | **MMRM** | **MMRM** | **MMRM** | **MMRM** |
| *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS* | | | | |
| Erhebungszeitpunkte: | *s. FKSI-DRS* | | | |
| Für indirekten Vergleich berücksichtigte Erhebungszeitpunkte: | *s. FKSI-DRS* | | | |
| Herangezogene Analyse für den indirekten Vergleich: | *s. FKSI-DRS* | | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | |
| *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19* | | | | |
| Erhebungszeitpunkte: | *s. FKSI-DRS* | *nicht zutreffend*[(1)] | *s. FKSI-DRS* | |
| Für indirekten Vergleich berücksichtigte Erhebungszeitpunkte: | *s. FKSI-DRS* | *nicht zutreffend*[(1)] | *s. FKSI-DRS* | |

| Endpunkt | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| Herangezogene Analyse für den indirekten Vergleich: | *s. FKSI-DRS* | *nicht zutreffend*[(1)] | *s. FKSI-DRS* | |
| **Verträglichkeit** | | | | |
| *UE, UE Grad ≥ 3, SUE, Therapieabbrüche wegen UE* | | | | |
| Erhebungszeitraum für UE: | ab Beginn der Behandlung bis **30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende**[(2)] | ab Beginn der Behandlung bis **30 (für jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbruch wegen UE) bzw. 90 Tage (für SUE**[(3)]**) nach Behandlungsende** | ab Beginn der Behandlung bis **100 Tage nach Behandlungsende** | ab Beginn der Behandlung bis **30 Tage nach Behandlungsende** |
| *imUE, spezifische UE* | | | | |
| Erhebungszeitraum für UE | ab Beginn der Behandlung bis **100 Tage nach Behandlungsende** | *nicht zutreffend*[(4)] | ab Beginn der Behandlung bis **100 Tage nach Behandlungsende** | *nicht zutreffend*[(5)] |

Quellen: [27, 28]

A: Axitinib; C: Cabozantinib; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; I: Ipilimumab; imUE: spezifische immunvermittelte UE; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*; N: Nivolumab; P: Pembrolizumab; PT: *Preferred Terms*; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Für KEYNOTE-426 liegen keine Auswertungen zum FKSI-19 vor.

(2) Die Nachbeobachtungsdauer für UE aus CA209-9ER in den dargestellten Analysen richtet sich nach dem Nachbeobachtungszeitraum der jeweiligen relevanten Studie im indirekten Vergleich.

(3) Für den indirekten Vergleich der SUE aus CA209-9ER und KEYNOTE-426 werden Nachbeobachtungszeiten von 100 Tagen und 90 Tagen als hinreichend ähnlich erachtet und für die Berechnung herangezogen.

(4) Die Operationalisierung der immunvermittelten UE von spezifischem Interesse ist nicht transparent publiziert, sodass keine analoge Operationalisierung in CA209-9ER für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnte. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

(5) In JAVELIN Renal 101 wurden immunvermittelte UE basierend auf Programmchecks und einen zusätzlichen medizinischen Review definiert. Eine analoge Auswertung in CA209-9ER ist nicht möglich, da die Liste der zu berücksichtigen PT im Rahmen des Safety-Reviews in JAVELIN Renal 101 bestimmt wurde und somit eine Übertragbarkeit auf CA209-9ER nicht hinreichend sicher gegeben ist. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

## 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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER<br>(CheckMate 9ER, NCT03141177) | ja | ja | laufend | 07/2017 – 02/2020 (primärer EP) bzw. 05/2024 | Nivolumab + Cabozantinib<br>Sunitinib |
| PIVOT IO 011<br>(CA045-011, NCT04540705) | nein | ja | laufend | 09/2020 – 10/2024 (primärer EP) bzw. 01/2026 | Nivolumab + Bempegaldesleukin + Axitinib<br>Nivolumab + Bempegaldesleukin + Cabozantinib<br>Nivolumab + Cabozantinib |
| EP: Endpunkt | | | | | |

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

Die Informationen in Tabelle 4-8 geben den Stand vom 17.03.2021 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| CA209-9ER<br>(CheckMate 9ER, NCT03141177) | A3: Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. |
| PIVOT IO 011<br>(CA045-011, NCT04540705) | A3: Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. |

#### 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.*

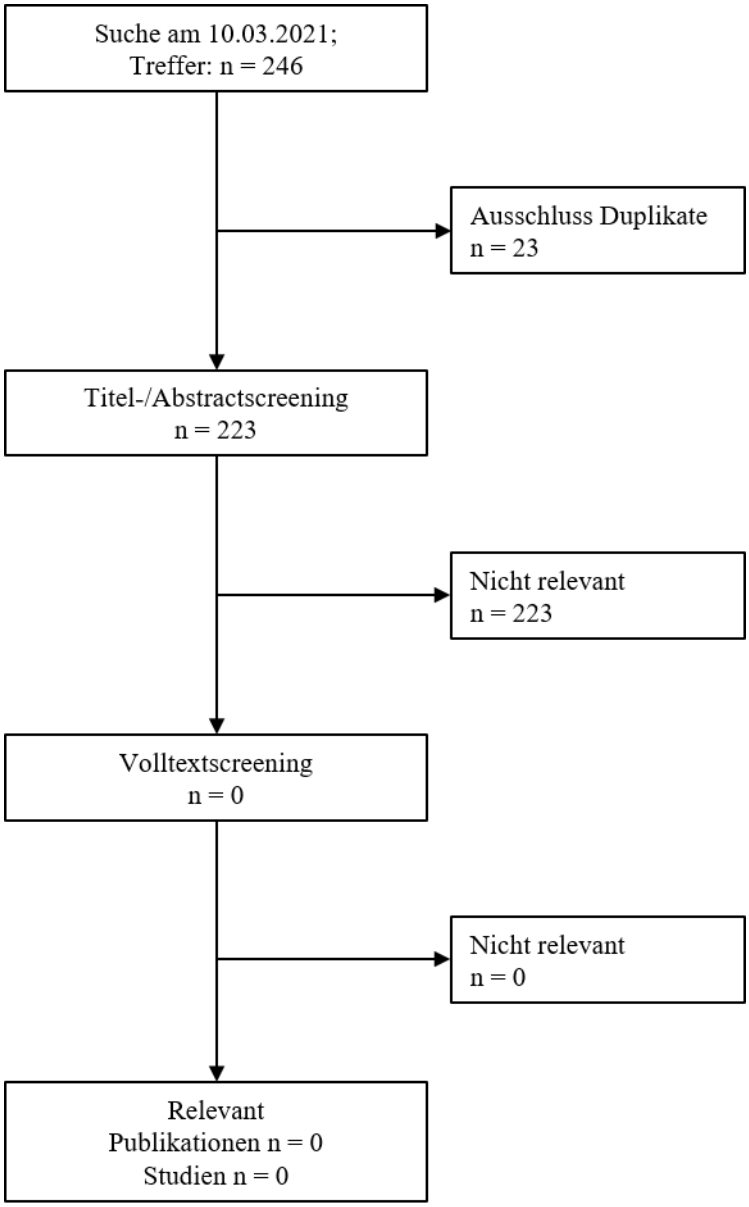



Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 10.03.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 246 Treffer, davon waren 23 Dubletten. Die verbleibenden 223 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-3).

#### 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 4-8) 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 4-10: 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) |
|---|---|---|---|---|
| Es wurde keine relevante Studie identifiziert. | | | | |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in Studienregistern wurde am 16.03.2021 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 47 Treffer. Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

#### 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 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen[a] | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.*

Eine Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nicht durchgeführt, da keine relevanten Studien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden.

#### 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie[b] (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat]) |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| Es wurde keine Studie eingeschlossen. | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Es wurde keine Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die pivotale Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

#### 4.3.1.2 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.*

Im Rahmen der systematischen Recherche nach relevanten Studien entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine Studie identifiziert werden, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie ermöglicht.

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulation für die im indirekten Vergleich herangezogenen Studien findet sich im Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **<Gruppe 1>** | **<Gruppe 2>** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | |

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

| **Studie** **Gruppe** | **N** | **Alter (Jahre)** | **Geschlecht w/m (%)** | ***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig*** |
|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | |

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde keine direkt vergleichende Studie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für die im Rahmen eines indirekten Vergleichs eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | |

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 $\geq 3$) 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.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | |

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | |

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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. [18]

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.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

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

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

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

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| **Endpunkt** Studie | **Alter** | **Geschlecht** | **<Effektmo-difikator-a>** | **<Effektmo-difikator-b>** | **<Effektmo-difikator-c>** | **<Effektmo-difikator-d>** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| **Endpunkt** Studie | **Alter** | **Geschlecht** | **<Effektmo-difikator-a>** | **<Effektmo-difikator-b>** | **<Effektmo-difikator-c>** | **<Effektmo-difikator-d>** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben. | | | | | | |

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 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).*

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Studie CA209-9ER wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.

### 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*

###### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER<br>(CheckMate 9ER, NCT03141177) | ja | ja | laufend | 07/2017 – 02/2020 (primärer EP) bzw. 05/2024 | Nivolumab + Cabozantinib<br>Sunitinib |
| PIVOT IO 011<br>(CA045-011, NCT04540705) | nein | ja | laufend | 09/2020 – 10/2024 (primärer EP) bzw. 01/2026 | Nivolumab + Bempegaldesleukin + Axitinib<br>Nivolumab + Bempegaldesleukin + Cabozantinib<br>Nivolumab + Cabozantinib |
| EP: Endpunkt | | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-23 geben den Stand vom 17.03.2021 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| PIVOT IO 011<br>(CA045-011, NCT04540705) | A6: Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht ist nicht verfügbar [Studie noch laufend; Rekrutierung läuft]. |

#### 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.*

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in zwei Schritten durchgeführt:

1. Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für indirekte Vergleiche. Dabei wurden alle RCT unabhängig vom Studienkomparator berücksichtigt, die den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschluss-kriterien entsprechen.

2. Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche. Dabei wurden alle RCT berücksichtigt, die Sunitinib als Studienkomparator festgelegt hatten und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien entsprechen.

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

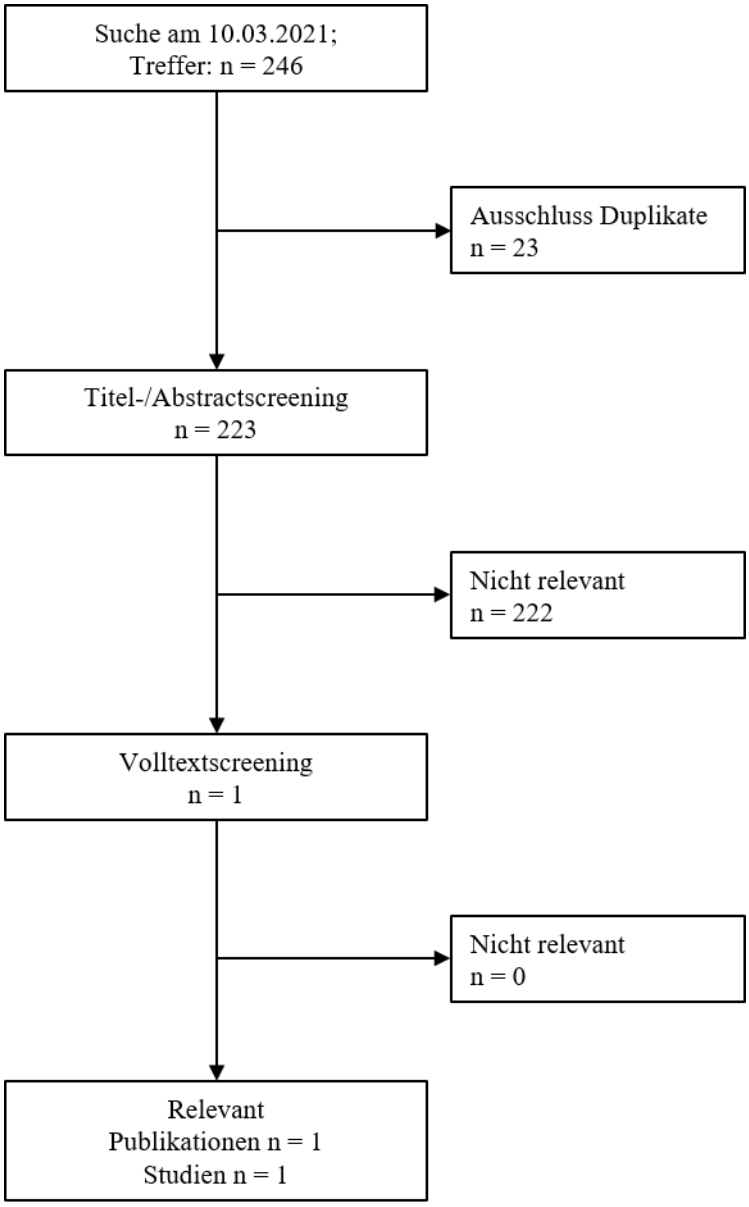



Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 10.03.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 246 Treffer, davon waren 23 Dubletten. Die verbleibenden 223 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die Studie **CA209-9ER** wurde als relevant eingeschlossen, alle übrigen Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-4).

**Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche**

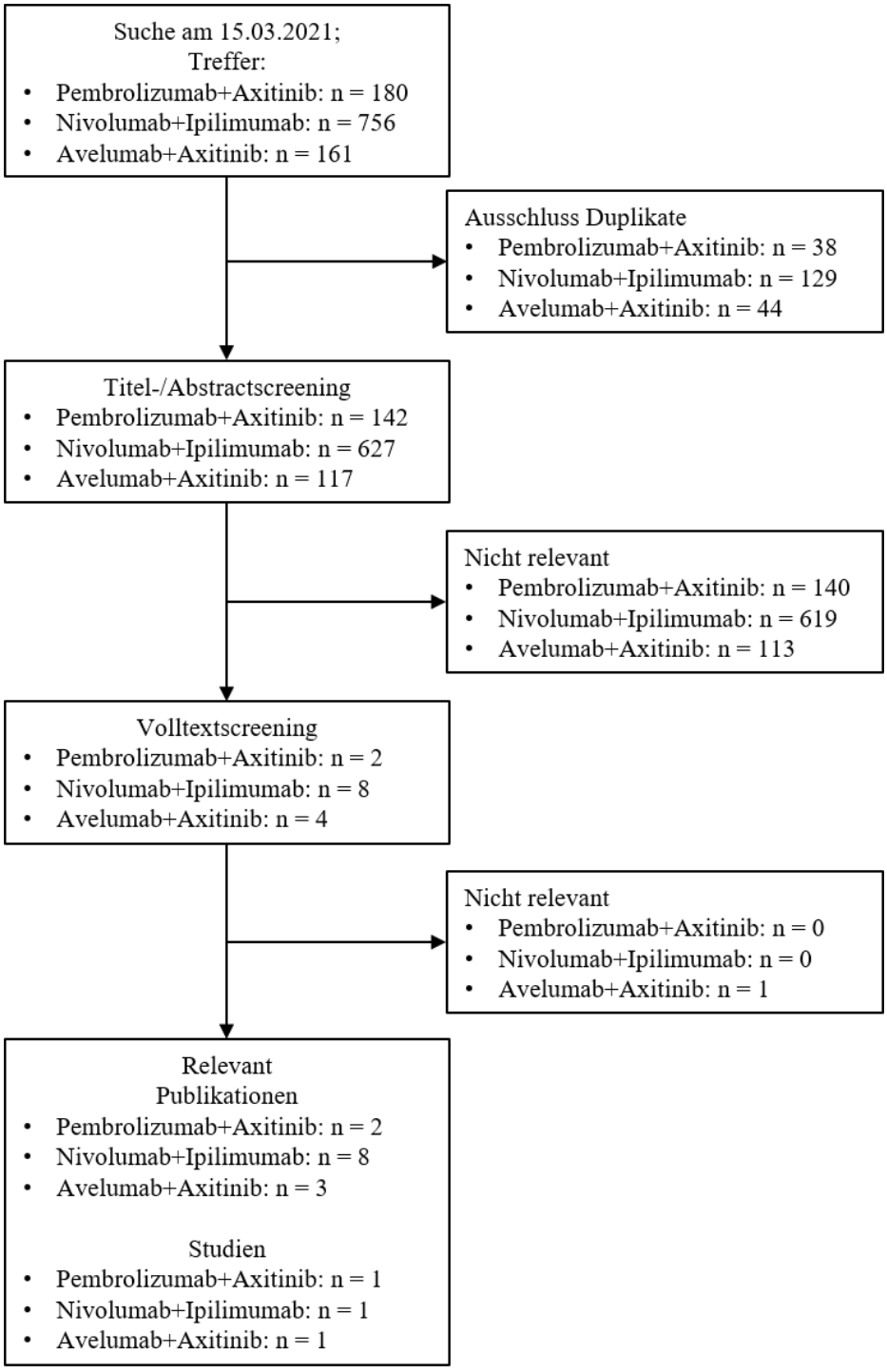



Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 15.03.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 180 Treffer für die Suche nach RCT mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, 756 Treffer für die Suche nach RCT mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 161 Treffer für die Suche nach Avelumab in Kombination mit Axitinib, davon waren 38, 129 bzw. 44 Dubletten. Die verbleibenden 142, 627 bzw. 117 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Es wurden die Studien **KEYNOTE-426**, **CA209-214** und **JAVELIN Renal 101** als relevant eingeschlossen, alle übrigen Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-4).

#### 4.3.2.1.1.3 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 4-23) 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 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studien-registers/ der Studienergebnis-datenbank 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) |
|---|---|---|---|---|
| *RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib* | | | | |
| CA209-9ER (CheckMate 9ER; NCT03141177) | clinicaltrials.gov [31]<br>EU-CTR [32] | ja | ja<br>[33] | laufend(1) |
| *RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie* | | | | |
| **Pembrolizumab + Axitinib**<br>(für Patienten mit jeglichem Risikoprofil) | | | | |
| KEYNOTE-426 (MK-3475-426; NCT02853331) | clinicaltrials.gov [34]<br>EU-CTR [35] | nein | ja<br>[29, 36] | laufend(2) |
| **Nivolumab + Ipilimumab**<br>(für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) | | | | |
| CA209-214 (CheckMate 214, NCT02231749) | clinicaltrials.gov [37]<br>EU-CTR [38] | nein | ja<br>[39-46] | laufend(3) |
| SUNNIFORE-CAST (NCT03075423) | clinicaltrials.gov [47]<br>EU-CTR [48] | nein | nein | laufend(4) |
| **Avelumab + Axitinib**<br>(für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) | | | | |
| JAVELIN Renal 101 (NCT02684006) | clinicaltrials.gov [49]<br>EU-CTR [50] | nein | ja<br>[30, 51, 52] | laufend(5) |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

(1) Voraussichtliches Studienende: 05/2024

(2) Voraussichtliches Studienende: 01/2022

(3) Voraussichtliches Studienende: 03/2021 [Studiendauer verlängert]

(4) Voraussichtliches Studienende: 12/2023

(5) Voraussichtliches Studienende: 05/2024

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in Studienregistern wurde im Zeitraum vom 16.03.2021 bis zum 17.03.2021 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 47 Treffer für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und 136 Treffer für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich. Von den erhaltenen Treffern wurde die Studie **CA209-9ER** als relevante RCT für indirekte Vergleiche für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Studien **KEYNOTE-426**, **CA209-214, SUNNIFORECAST** und **JAVELIN Renal 101** für indirekte Vergleiche für die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Aufgrund fehlender Ergebnisberichte der noch laufenden Studien SUNNIFORECAST, ist diese Studie nicht im resultierenden Studienpool der RCT für indirekte Vergleiche enthalten (siehe Tabelle 4-27). Alle übrigen Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

#### 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 4-8) 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 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen[a] | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| *RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib* | | | | |
| **Nivolumab + Cabozantinib** (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil) | | | | |
| CA209-9ER (CheckMate 9ER; NCT03141177) | / | ja | ja [33] | ja [31, 32] |

| 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 / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| *RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie* | | | | |
| **Pembrolizumab + Axitinib** (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil) | | | | |
| KEYNOTE-426 (MK-3475-426; NCT02853331) | Nutzendossier (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) [27]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 887 [53] | nein | ja [29, 36] | ja [34, 35] |
| **Nivolumab + Ipilimumab** (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) | | | | |
| CA209-214 (CheckMate 214, NCT02231749) | Nutzendossier (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-439) [54]<br>Nutzendossier (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440) [55]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 766 [56]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 794 [57]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 767 [58] | nein | ja [39-46] | ja [37, 38] |
| SUNNIFORE-CAST (NCT03075423) | / | nein | nein | ja [47, 48] |
| **Avelumab + Axitinib** (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) | | | | |
| JAVELIN Renal 101 (NCT02684006) | Nutzendossier (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-504) [28]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 885 [59]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 901 [60]<br>IQWiG-Berichte – Nr. 902 [61] | nein | ja [30, 51, 52] | ja [49, 50] |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-26 geben den Stand vom 24.03.2021 wieder.

#### 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, 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 4-27: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie[b] (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studien-berichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat]) |
| **aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel und Brückenkomparator** | | | | | | |
| *Nivolumab + Cabozantinib versus Sunitinib* | | | | | | |
| CA209-9ER (CheckMate 9ER; NCT03141177) | ja | ja | nein | ja [62] | ja [31, 32] | ja [33] |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie und Brückenkomparator** | | | | | | |
| *Pembrolizumab + Axitinib versus Sunitinib* | | | | | | |
| KEYNOTE-426 (MK-3475-426; NCT02853331) | nein | nein | ja | nein | ja [34, 35] | ja [27, 29, 36, 53] |
| *Nivolumab + Ipilimumab versus Sunitinib* | | | | | | |
| CA209-214 (CheckMate 214, NCT02231749) | nein | ja | nein | ja [63, 64] | ja [37, 38] | ja [39-46, 54-58] |
| *Avelumab + Axitinib versus Sunitinib* | | | | | | |
| JAVELIN Renal 101 (NCT02684006) | nein | nein | ja | nein | ja [49, 50] | ja [28, 30, 51, 52, 59-61] |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

#### 4.3.2.1.2 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.*

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | RCT, offen, parallel, Phase III | Erwachsene mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom | Nivolumab+ Cabozantinib (n = 323)<br>Sunitinib (n = 328)[(1)] | Behandlungsdauer (DS vom 10.09.2020):<br>*Nivolumab+Cabozantinib:* 18,0 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 15,9 Monate (Median)<br>Beobachtungsdauer (DS vom 10.09.2020):<br>*Nivolumab+Cabozantinib:* 20,5 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 19,4 Monate (Median)<br>*Follow-up* UE:<br>30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation<br>Datenschnitte:<br>30.03.2020 – 1. Interimsanalyse OS und finale Analyse PFS<br>10.09.2020 – 2. Interimsanalyse OS<br>Finale Analyse OS nach 254 OS-Ereignissen geplant<br>Nachbeobachtung OS:<br>bis zum Tod, der Rücknahme der Einverständniserklärung, einem Lost-to-Follow-up oder dem Studienende | 125 Zentren in 18 Ländern:<br>Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)<br>seit 08/2017 (laufend; voraussichtlich bis 05/2024) | Primärer EP:<br>PFS<br>Sekundäre EP:<br>OS, ORR, Verträglichkeit (UE)<br>Explorative EP:<br>Biomarker, HRQoL (FKSI-19, EQ-5D-3L), Pharmakokinetik, Immunogenität, PFS2 |

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KEY-NOTE-426 | RCT, offen, parallel, Phase III | Erwachsene mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom | Pembrolizumab+ Axitinib (n = 432)<br>Sunitinib (n = 429) | Behandlungsdauer (DS vom 02.01.2019):<br>*Pembrolizumab+Axitinib:* 14,0 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 10,4 Monate (Median)<br>Beobachtungsdauer (DS vom 02.01.2019):<br>*Pembrolizumab+Axitinib:* 17,2 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 15,5 Monate (Median)<br>*Follow-up* UE:<br>30 Tage und 90 Tage (für SUE) nach Beendigung der Studienmedikation<br>Datenschnitte:<br>24.08.2018 – 1. Interimsanalyse<br>02.01.2019 – Post-hoc EMA-Datenschnitt | 124 Zentren [(2)] in 16 Ländern:<br>Brasilien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)<br>seit 10/2016 (laufend voraussichtlich bis 01/2022) | Primäre EP:<br>OS, PFS<br>Sekundäre EP:<br>ORR, DOR, Verträglichkeit (UE), Krankheits-symptomatik und HRQoL (FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30),<br>Explorative EP:<br>Krankheits-symptomatik (EQ-5D-3L), Pharmakokinetik, Biomarker |
| CA209-214 | RCT, offen, parallel, Phase III | Erwachsene mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom | Nivolumab+ Ipilimumab (n = 550)<br>– Relevante Population gemäß Zulassung: Patienten mit intermediä-rem oder | Behandlungsdauer (DS vom 07.08.2017):<br>*Nivolumab+Ipilimumab:* 7,39 Monate (Median) für die relevante Population gemäß Zulassung<br>*Sunitinib:* 6,09 Monate (Median) für die relevante Population gemäß Zulassung | 174 Zentren in 28 Ländern:<br>Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, | Primärer EP:<br>PFS<br>Sekundäre EP:<br>OS, ORR, Verträglichkeit (UE)<br>Explorative EP:<br>Biomarker, HRQoL (FKSI-19, EQ-5D-3L), |

| Studie | Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ungünstigem Risikoprofil (n = 425)<br>Sunitinib (n = 546)<br>– Relevante Population gemäß Zulassung: Patienten mit intermediä-rem oder ungünstigem Risikoprofil (n = 422) | Beobachtungsdauer (DS vom 07.08.2017):<br>*Nivolumab+Ipilimumab:* 21,5 Monate (Median) für die relevante Population gemäß Zulassung<br>*Sunitinib:* 19,9 Monate (Median) für die relevante Population gemäß Zulassung<br>*Follow-up* UE:<br>30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation<br>Datenschnitte:<br>11.10.2016 – 1. Analyse ORR<br>07.08.2017 – 1. Interimsanalyse OS und finale Analyse ORR und PFS → die Studie wurde im September 2017 auf Basis der Interimsanalyse zum OS vorzeitig beendet, der Follow-up läuft<br>01.03.2018 – Auswertung zum OS (Anforderung der Zulassungs-behörden)<br>06.08.2018 – 2. Interimsanalyse zum OS<br>28.03.2019 – Auswertung zum OS (Anforderung der französischen Zulassungsbehörde)<br>07.08.2019 – Nachbeobachtung OS | Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)<br>seit 10/2014 (die Studie wurde auf Basis der 1. Interimsanalyse zum OS vorzeitig beendet, der Follw-up läuft) | Pharmakokinetik, Immunogenität, PFS2 |

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 25.02.2020 – Nachbeobachtung OS<br>26.02.2021 – Nachbeobachtung OS | | |
| JAVE-LIN Renal 101 | RCT, offen, parallel, Phase III | Erwachsene mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom | Avelumab+ Axitinib (n = 442)<br>Sunitinib (n = 444) | Behandlungsdauer (DS vom 28.01.2019):<br>*Avelumab+Axitinib:* 14,7 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 8,3 Monate (Median)<br>Beobachtungsdauer (DS vom 28.01.2019):<br>*Avelumab+Axitinib:* 17,6 Monate (Median)<br>*Sunitinib:* 16,3 Monate (Median)<br>*Follow-up* UE:<br>30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation<br>Datenschnitte:<br>20.06.2018 – 1. Interimsanalyse OS und PFS<br>28.01.2019 – 2. Interimsanalyse OS und finale Analyse PFS<br>Nachbeobachtung OS, Tumoransprechen, EQ-5D, FKSI-19:<br>bis zum Tod, der Rücknahme der Einverständniserklärung, einem Lost-to-Follow-up oder dem Studienende | 156 Zentren in 21 Ländern:<br>Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)<br>seit 03/2016 (laufend voraussichtlich bis 05/2024) | Primäre EP:<br>PFS bei PD-L1-positiven Patienten, OS bei PD-L1-positiven Patienten<br>Sekundäre EP:<br>PFS in Gesamtpopulation, OS in Gesamtpopulation, ORR, DCR, TTR, DOR, PFS2, Krankheits-symptomatik und HRQoL (FKSI-19, EQ-5D), Verträglichkeit (UE), Tumormarker-Status, Pharmakokinetik, Immunogenität |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Quellen: [27, 28] | | | | | | |

DCR: *Disease Control Rate* (Tumorkontrollrate); DOR: *Duration of Response* (Dauer des Ansprechens); DS: Datenschnitt; EP: Endpunkt; EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ORR: *Objective Response Rate* (Objektive Ansprechrate); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; PFS: *Progression-Free Survival* (Progressionsfreies Überleben); PFS2: PFS nach Folgetherapie; RCT: *Randomized Controlled Trial*; SUE: schwerwiegende UE; TTR: *Time to Response* (Zeit bis zum Ansprechen); UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Im ursprünglichen Protokoll der Studie CA209-9ER war ein Einschluss von Patienten in einen dritten Studienarm zur Untersuchung der Dreifachkombination aus Nivolumab, Ipilimumab und Cabozantinib vorgesehen. Mit der ersten Überarbeitung des globalen Studienprotokolls wurde der Einschluss von Patienten in diesen Behandlungsarm gestoppt. Aufgrund dieser vorzeitigen Unterbrechung des Einschlusses von Patienten in diesen Studienarm sowie der fehlenden Relevanz für die vorliegende Fragestellung, wird dieser Studienarm nicht näher beschrieben.

(2) Anzahl Studienzentren, in welche mindestens ein Patient randomisiert wurde.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Intervention | Komparator |
|---|---|---|
| CA209-9ER[(1)] | 240 mg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen und 40 mg Cabozantinib p.o. einmal täglich<br>Dosisreduktionen für Cabozantinib auf 20 mg einmal täglich und einer Streckung des Dosierungsintervalls auf 20 mg jeden zweiten Tag waren möglich | 50 mg Sunitinib p.o. einmal täglich (kontinuierliche Zyklen aus vier Wochen Einnahme mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen)<br>Dosisreduktionen für Sunitinib in 12,5 mg-Schritten bis zu einer Minimaldosis von 25 mg sowie Dosiseskalationen waren gemäß Fachinformation möglich |
| KEYNOTE-426 | 200 mg Pembrolizumab i.v. alle drei Wochen und 5 mg Axitinib p.o. zweimal täglich | 50 mg Sunitinib p.o. einmal täglich (kontinuierliche Zyklen aus vier Wochen Einnahme mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen)<br>Dosisreduktionen für Sunitinib in 12,5 mg-Schritten bis zu einer Minimaldosis von 25 mg waren gemäß Fachinformation möglich |
| CA209-214 | 3 mg/kg KG Nivolumab i.v. und 1 mg/kg KG Ipilimumab i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen,<br>anschließend 3 mg/kg KG Nivolumab i.v. alle zwei Wochen | 50 mg Sunitinib p.o. einmal täglich (kontinuierliche Zyklen aus vier Wochen Einnahme mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen)<br>Dosisreduktionen für Sunitinib in 12,5 mg-Schritten sowie Dosiseskalationen waren gemäß Fachinformation möglich |
| JAVELIN Renal 101 | 10 mg/kg KG Avelumab i.v. alle zwei Wochen und 5 mg Axitinib p.o. zweimal täglich<br>Dosisanpassungen für Axitinib auf maximal 10 mg und minimal 2 mg zweimal täglich waren möglich | 50 mg Sunitinib p.o. einmal täglich (kontinuierliche Zyklen aus vier Wochen Einnahme mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen)<br>Dosisreduktionen für Sunitinib in 12,5 mg-Schritten bis zu einer Minimaldosis von 25 mg waren gemäß Fachinformation möglich |

Quellen: [27, 28]

i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; p.o.: peroral

(1) Im ursprünglichen Protokoll der Studie CA209-9ER war ein Einschluss von Patienten in einen dritten Studienarm zur Untersuchung der Dreifachkombination aus Nivolumab, Ipilimumab und Cabozantinib vorgesehen. Mit der ersten Überarbeitung des globalen Studienprotokolls wurde der Einschluss von Patienten in diesen Behandlungsarm gestoppt. Aufgrund dieser vorzeitigen Unterbrechung des Einschlusses von Patienten in diesen Studienarm sowie der fehlenden Relevanz für die vorliegende Fragestellung, wird dieser Studienarm nicht näher beschrieben.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit jeglichem Risikoprofil

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | KEYNOTE-426 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 323 | Sunitinib N = 328 | Pembrolizumab + Axitinib N = 432 | Sunitinib N = 429 |
| **Alter [Jahre]** | | | | |
| Mittelwert | 61,4 | 60,4 | 61,2 | 60,8 |
| Median | 62,0 | 61,0 | 62,0 | 61,0 |
| Min; Max | 29; 90 | 28; 86 | 30; 89 | 26; 90 |
| Standardabweichung | 10,2 | 10,6 | 10,0 | 10,2 |
| **Altersgruppe [n (%)]** | | | | |
| < 65 Jahre | 191 (59,1) | 210 (64,0) | 260 (60,2) | 278 (64,8) |
| ≥ 65 Jahre | 132 (40,9) | 118 (36,0) | 172 (39,8) | 151 (35,2) |
| **Geschlecht [n (%)]** | | | | |
| Männlich | 249 (77,1) | 232 (70,7) | 308 (71,3) | 320 (74,6) |
| Weiblich | 74 (22,9) | 96 (29,3) | 124 (28,7) | 109 (25,4) |
| **Ethnische Abstammung [n (%)]** | | | | |
| Weiß | 267 (82,7) | 266 (81,1) | 343 (79,4) | 341 (79,5) |
| Nicht weiß | 56 (17,3) | 61 (18,6) | 80 (18,5) | 83 (19,3) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (0,3) | 9 (2,1) | 5 (1,2) |
| **Region [n (%)]** | | | | |
| USA/Kanada/West-europa/Nordeuropa | 158 (48,9) | 161 (49,1) | 210 (48,6) | 207 (48,3) |
| Rest der Welt | 165 (51,1) | 167 (50,9) | 222 (51,4) | 222 (51,7) |
| **Karnofsky-Performance-Status [n (%)]** | | | | |
| 100/90 | 257 (79,6) | 241 (73,5) | 347 (80,3) | 341 (79,5) |
| 80/70 | 66 (20,4) | 85 (25,9) | 84 (19,4) | 88 (20,5) |
| Nicht berichtet | 0 | 2 (0,6) | 1 (0,2) | 0 |
| **IMDC-Score[1, 2] [n (%)]** | | | | |
| Günstig (0) | 74 (22,9) | 73 (22,3) | 138 (31,9) | 131 (30,5) |
| Intermediär (1-2) | 189 (58,5) | 186 (56,7) | 238 (55,1) | 246 (57,3) |
| Ungünstig (3-6) | 60 (18,6) | 68 (20,7) | 56 (13,0) | 52 (12,1) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| **Vorherige Nephrektomie [n (%)]** | | | | |
| ja | 222 (68,7) | 233 (71,0) | 357 (82,6) | 358 (83,4) |
| nein | 101 (31,3) | 95 (29,0) | 75 (17,4) | 71 (16,6) |

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | KEYNOTE-426 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 323 | Sunitinib N = 328 | Pembrolizumab + Axitinib N = 432 | Sunitinib N = 429 |
| **Vorherige Radiotherapie [n (%)]** | | | | |
| ja | 46 (14,2) | 45 (13,7) | 41 (9,5) | 40 (9,3) |
| nein | 277 (85,8) | 283 (86,3) | 391 (90,5) | 389 (90,7) |
| **Sarkomatoide Differenzierung [n (%)]** | | | | |
| ja | 34 (10,5) | 41 (12,5) | 51 (11,8) | 54 (12,6) |
| nein | 279 (86,4) | 278 (84,8) | 234 (54,2) | 239 (55,7) |
| Nicht berichtet | 10 (3,1) | 9 (2,7) | 147 (34,0) | 136 (31,7) |
| **Krankheitsstadium bei Erstdiagnose [n (%)]** | | | | |
| Stadium IV | 167 (51,7) | 173 (52,7) | 209 (48,4) | 227 (52,9) |
| Kein Stadium IV | 150 (46,4) | 148 (45,1) | 219 (50,7) | 201 (46,9) |
| Nicht berichtet | 6 (1,9) | 7 (2,1) | 4 (0,9) | 1 (0,2) |
| **Häufigste Lokalisation von Metastasen [n (%)]** | | | | |
| Lunge | 240 (74,3) | 251 (76,5) | 312 (72,2) | 309 (72,0) |
| Lymphknoten | 129 (39,9) | 133 (40,5) | 199 (46,1) | 197 (45,9) |
| Knochen | 79 (24,5) | 72 (22,0) | 110 (25,5) | 108 (25,2) |
| Leber | 73 (22,6) | 54 (16,5) | 67 (15,5) | 76 (17,7) |
| Nebenniere | 36 (11,1) | 37 (11,3) | 103 (23,8) | 103 (24,0) |

Quelle: [27]

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

(1) Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung in der Studie CA209-9ER per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Patientencharakteristika wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.

(2) Der IMDC-Score war in der Studie KEYNOTE-425 Stratifizierungsfaktor. Die zugrundeliegende Quelle für die Angabe des IMDC-Score für die Patientencharakteristika ist in dem Nutzendossier für Pembrolizumab nicht spezifiziert [27].

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | C209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab + Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| **Alter [Jahre]** | | | | |
| Mittelwert | 61,1 | 60,4 | 60,9 | 60,1 |
| Median | 62,0 | 61,0 | 62,0 | 61,0 |
| Min; Max | 29; 90 | 28; 86 | 26; 85 | 21; 85 |
| Standardabweichung | 10,4 | 10,9 | 9,81 | 10,48 |
| **Altersgruppe [n (%)]** | | | | |
| < 65 Jahre | 150 (60,2) | 162 (63,3) | 265 (62,4) | 259 (61,4) |
| ≥ 65 – < 75 Jahre | 78 (31,3) | 67 (26,2) | 125 (29,4) | 133 (31,5) |
| < 75 Jahre | 21 (8,4) | 27 (10,5) | 35 (8,2) | 30 (7,1) |
| **Geschlecht [n (%)]** | | | | |
| Männlich | 193 (77,5) | 183 (71,5) | 314 (73,9) | 301 (71,3) |
| Weiblich | 56 (22,5) | 73 (28,5) | 111 (26,1) | 121 (28,7) |
| **Ethnische Abstammung [n (%)]** | | | | |
| Weiß | 202 (81,1) | 205 (80,1) | 369 (86,8) | 368 (87,2) |
| Schwarz/afroamerik. | 0 | 3 (1,2) | 7 (1,6) | 6 (1,4) |
| Asiatisch | 20 (8,0) | 21 (8,2) | 38 (8,9) | 39 (9,2) |
| Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas oder andere | 27 (10,8) | 26 (10,2) | 10 (2,4) | 9 (2,1) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (0,4) | 1 (0,2) | 0 |
| **Region [n (%)]** | | | | |
| USA/Kanada/West-europa/Nordeuropa | 119 (47,8) | 124 (48,4) | 260 (61,2) | 257 (60,9) |
| Rest der Welt | 130 (52,2) | 132 (51,6) | 165 (38,8) | 165 (39,1) |
| **Karnofsky-Performance-Status [n (%)]** | | | | |
| 100 | 104 (41,8) | 91 (35,5) | 166 (39,1) | 152 (36,0) |
| 90 | 86 (34,5) | 92 (35,9) | 129 (30,4) | 134 (31,8) |
| 80 | 45 (18,1) | 55 (21,5) | 76 (17,9) | 85 (20,1) |
| 70 | 14 (5,6) | 17 (6,6) | 53 (12,5) | 50 (11,8) |
| < 70 | 0 | 0 | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | C209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab + Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| **IMDC-Score gemäß CRF[(1)] [n (%)]** | | | | |
| Günstig (0) | 2 (0,8) | 3 (1,2) | 9 (2,1) | 8 (1,9) |
| Intermediär (1-2) | 187 (75,1) | 184 (71,9) | 314 (73,9) | 317 (75,1) |
| Ungünstig (3-6) | 60 (24,1) | 68 (26,6) | 102 (24,0) | 97 (23,0) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Zeit seit Erstdiagnose [n (%)]** | | | | |
| < 1 Jahr | 196 (78,7) | 195 (76,2) | 294 (69,2) | 296 (70,1) |
| ≥ 1 Jahr | 52 (20,9) | 60 (23,4) | 131 (30,8) | 126 (29,9) |
| Nicht berichtet | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **LDH-Wert [n (%)]** | | | | |
| ≤ 1,5 x ULN | 229 (92,0) | 225 (87,9) | 393 (92,5) | 394 (93,4) |
| > 1,5 x ULN | 15 (6,0) | 22 (8,6) | 25 (5,9) | 20 (4,7) |
| Nicht berichtet | 5 (2,0) | 9 (3,5) | 7 (1,6) | 8 (1,9) |
| **Hämoglobin-Wert [n (%)]** | | | | |
| < LLN | 143 (57,4) | 134 (52,3) | 223 (52,5) | 242 (57,3) |
| ≥ LLN | 101 (40,6) | 115 (44,9) | 199 (46,8) | 172 (40,8) |
| Nicht berichtet | 5 (2,0) | 7 (2,7) | 3 (0,7) | 8 (1,9) |
| **Korrigierter Serumkalzium-Spiegel [n (%)]** | | | | |
| ≤ 10 mg/dl | 180 (72,3) | 180 (70,3) | 63 (14,8) | 61 (14,5) |
| > 10 mg/dl | 56 (22,5) | 61 (23,8) | 9 (2,1) | 18 (4,3) |
| Nicht berichtet | 13 (5,2) | 15 (5,9) | 353 (83,1)[(2)] | 343 (81,3)[(2)] |
| **Alkalische Phosphatase [n (%)]** | | | | |
| < ULN | 169 (67,9) | 180 (70,3) | 333 (78,4) | 309 (73,2) |
| ≥ ULN | 76 (30,5) | 68 (26,6) | 89 (20,9) | 102 (24,2) |
| Nicht berichtet | 4 (1,6) | 8 (3,1) | 3 (0,7) | 11 (2,6) |
| **Vorherige Nephrektomie [n (%)]** | | | | |
| ja | 159 (63,9) | 174 (68,0) | 341 (80,2) | 319 (75,6) |
| nein | 90 (36,1) | 82 (32,0) | 84 (19,8) | 103 (24,4) |
| **Vorherige Radiotherapie [n (%)]** | | | | |
| ja | 36 (14,5) | 39 (15,2) | 52 (12,2) | 52 (12,3) |
| nein | 213 (85,5) | 217 (69,9) | 373 (87,8) | 370 (87,7) |

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | C209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab + Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| **PD-L1-Status I [n (%)]** | | | | |
| < 1 % oder nicht bestimmbar | 171 (68,7) | 179 (69,9) | 284 (66,8) | 278 (65,9) |
| ≥ 1 % | 70 (28,1) | 71 (27,7) | 100 (23,5) | 114 (27,0) |
| Nicht berichtet | 8 (3,2) | 6 (2,3) | 41 (9,6) | 30 (7,1) |
| **PD-L1-Status II [n (%)]** | | | | |
| < 5 % oder nicht bestimmbar | 194 (77,9) | 200 (78,1) | 321 (75,5) | 312 (73,9) |
| ≥ 5 % | 47 (18,9) | 50 (19,5) | 63 (14,8) | 80 (19,0) |
| Nicht berichtet | 8 (3,2) | 6 (2,3) | 41 (9,6) | 30 (7,1) |
| **PD-L1-Status III [n (%)]** | | | | |
| < 10 % oder nicht bestimmbar | 204 (81,9) | 208 (81,3) | 329 (77,4) | 322 (76,3) |
| ≥ 10 % | 37 (14,9) | 42 (16,4) | 55 (12,9) | 70 (16,6) |
| Nicht berichtet | 8 (3,2) | 6 (2,3) | 41 (9,6) | 30 (7,1) |

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

(1) Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung in der Studie CA209-9ER und CA209-214 per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Patientencharakteristika wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.

(2) Alle Risikofaktoren des IMDC-Scores, inklusive des korrigierten Serumkalzium-Werts, mussten in CA209-214 bei Randomisierung bekannt sein, um die Stratifizierung nach IMDC-Score vornehmen zu können. Im IVRS wurde jedoch nur die Anzahl der vorliegenden IMDC-Risikofaktoren angegeben. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Die tatsächliche Höhe des Serumkalzium-Spiegels musste im CRF jedoch nicht dokumentiert werden, wodurch der hohe Anteil Patienten mit fehlenden Serumkalzium-Werten zu erklären ist. Unter der Annahme, dass die Patienten mit fehlendem Wert in gleicher Weise auf die beiden Kategorien (≤ 10 mg/dl/> 10 mg/dl) verteilt sind, wie die Patienten mit erhobenem Serumkalzium-Wert, sind die Patientenpopulationen der beiden Studien CA209-9ER und CA209-214 als hinreichend ähnlich hinsichtlich dieses Charakteristikums anzusehen.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | JAVELIN Renal 101 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 61 | Sunitinib N = 68 | Avelumab + Axitinib N = 72 | Sunitinib N = 71 |
| **Alter [Jahre]** | | | | |
| Mittelwert | 60,7 | 57,2 | 60,0 | 61,1 |
| Median | 61,0 | 56,0 | 60 | 60 |
| Min; Max | 36; 90 | 28; 86 | 37; 82 | 45; 80 |
| Standardabweichung | 11,3 | 11,4 | 8,70 | 8,21 |
| **Altersgruppe [n (%)]** | | | | |
| < 65 Jahre | 35 (57,4) | 50 (73,5) | 50 (69,4) | 44 (62,0) |
| ≥ 65 Jahre | 26 (42,6) | 18 (26,5) | 22 (30,6) | 27 (38,0) |
| **Geschlecht [n (%)]** | | | | |
| Männlich | 44 (72,1) | 45 (66,2) | 45 (62,5) | 55 (77,5) |
| Weiblich | 17 (27,9) | 23 (33,8) | 27 (37,5) | 16 (22,5) |
| **Ethnische Abstammung [n (%)]** | | | | |
| Weiß | 44 (72,1) | 59 (86,8) | 51 (70,8) | 56 (78,9) |
| Schwarz/afroamerik. | 0 | 0 | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Asiatisch | 7 (11,5) | 3 (4,4) | 15 (20,8) | 5 (7,0) |
| Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas oder andere | 10 (16,4) | 6 (8,8) | 3 (4,2) | 4 (5,6) |
| Nicht berichtet | 0 | 0 | 2 (2,8) | 5 (7,0) |
| **Region [n (%)]** | | | | |
| USA/Kanada/West-europa/Nordeuropa | 22 (36,1) | 25 (36,8) | 32 (44,4) | 43 (60,6) |
| Rest der Welt | 39 (63,9) | 43 (63,2) | 40 (55,6) | 28 (39,4) |
| **IMDC-Score gemäß CRF[1, 2] [n (%)]** | | | | |
| Günstig (0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intermediär (1-2) | 2 (3,3) | 0 | 0 | 0 |
| Ungünstig (3-6) | 59 (96,7) | 68 (100) | 72 (100) | 71 (100) |
| **Vorherige Nephrektomie [n (%)]** | | | | |
| ja | 27 (44,3) | 34 (50,0) | 43 (59,7) | 41 (57,7) |
| nein | 34 (55,7) | 34 (50,0) | 29 (40,3) | 30 (42,3) |

| Populations-charakteristika | CA209-9ER | | JAVELIN Renal 101 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab + Cabozantinib N = 61 | Sunitinib N = 68 | Avelumab + Axitinib N = 72 | Sunitinib N = 71 |
| **PD-L1-Status I(3) [n (%)]** | | | | |
| < 1 % oder nicht bestimmbar | 40 (65,6) | 45 (66,2) | 21 (29,2) | 25 (35,2) |
| ≥ 1 % | 18 (29,5) | 21 (30,9) | 44 (61,1) | 39 (54,9) |
| Nicht berichtet | 3 (4,9) | 2 (2,9) | 7 (9,7) | 7 (9,9) |

Quelle: [28]

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

(1) Der IMDC-Score wurde bei Randomisierung in der Studie CA209-9ER per IVRS erhoben und war Stratifizierungsmerkmal. Zudem wurde das Vorliegen der sechs Risikofaktoren des IMDC-Scores im CRF dokumentiert (ja/nein). Da die Erhebung der Risikofaktoren mittels IVRS und im CRF zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen konnte, war eine Diskrepanz bezüglich der Risikofaktoren, die auf Laborwerten beruhen, möglich. Die Zuordnung der Patienten zu den im Dossier dargestellten Teilpopulationen beruht auf der Risikoklassifikation gemäß IVRS. Für die Patientencharakteristika wurden die Risikofaktoren gemäß CRF herangezogen.

(2) In der Studie JAVELIN Renal 101 war der IMDC-Score kein Stratifizierungsfaktor. Es wird daher davon ausgegangen, dass die publizierten Angaben im Nutzendossier für Avelumab sich auf den CRF beziehen [28].

(3) Der PD-L1-Status wurde in CA209-9ER anhand der Anzahl an Tumorzellen mit einer PD-L1-Expression an mindestens 100 bewertbaren Tumorzellen ermittelt. In JAVELIN Renal 101 wurde der PD-L1-Status als Anteil an Immunzellen mit PD-L1-Expression innerhalb der Tumorprobe gemessen [51]. Bei PD-L1 handelt es sich um einen induzierbaren und dynamischen Biomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Die Eignung von PD-L1 als prädiktiver Marker wird kontrovers diskutiert. Vor diesem Hintergrund und der unterschiedlichen Bestimmung des PD-L1-Status in den Studien CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 ist die Interpretierbarkeit dieses Populationscharakteristikums limitiert.

*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.*

**Studienziele**

Primäres Ziel der Studie **CA209-9ER** war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Die Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator Sunitinib hatten zum primären Ziel den Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *objective response rate*) (CA209-214), des PFS (KEYNOTE-426, CA209-9ER, JAVELIN Renal 101) sowie des Gesamtüberlebens (KEYNOTE-426, CA209-214, JAVELIN Renal 101) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (**KEYNOTE-426**), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (**CA209-214**) bzw. Avelumab in Kombination mit Axitinib (**JAVELIN Renal 101**) im Vergleich zu Sunitinib. In der Studie JAVELIN Renal bezog sich das primäre Studienziel auf Patienten mit PD-L1-positivem Tumor, der Vergleich bezogen auf die Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status war sekundäres Studienziel.

**Studiendesign**

Bei allen eingeschlossenen Studien (**CA209-9ER, KEYNOTE-426, CA209-214 und JAVELIN Renal 101**) handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien.

**Intervention und Komparator**

In der Studie **CA209-9ER** erhielten Patienten im Interventionsarm Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in folgenden Dosierungen: 240 mg Nivolumab intravenös alle zwei Wochen für maximal 24 Monate und 40 mg Cabozantinib als kontinuierliche orale Gabe einmal täglich.[19] Patienten im Kontrollarm der Studie erhielten kontinuierlich 50 mg Sunitinib als orale Gabe einmal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Für Cabozantinib waren im Umgang mit Toxizitäten Dosisreduktionen auf 20 mg täglich und 20 mg alle zwei Tage erlaubt. Für Sunitinib waren Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten auf 37,5 mg und 25 mg erlaubt. Patienten beider Behandlungsgruppen war es erlaubt, die Studienmedikation auch nach Krankheitsprogression für eine maximale Dauer von 24 Monaten nach der ersten Dosis fortzuführen, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen, die Toleranz der Substanz und ein stabiler Gesundheitszustand bestätigt wurden. Zudem musste eine erneute Einverständniserklärung für die Weiterbehandlung nach Krankheitsprogression vorliegen und durch die Weiterbehandlung durfte keine unmittelbar bevorstehende Intervention zur Vermeidung schwerwiegender Krankheitsprogressionen (z. B. Hirnmetastasen) verzögert werden.

[19] Im ursprünglichen Protokoll der Studie CA209-9ER war ein Einschluss von Patienten in einen dritten Studienarm zur Untersuchung der Dreifachkombination aus Nivolumab, Ipilimumab und Cabozantinib vorgesehen. Mit der ersten Überarbeitung des globalen Studienprotokolls wurde der Einschluss von Patienten in diesen Behandlungsarm gestoppt. Aufgrund dieser vorzeitigen Unterbrechung des Einschlusses von Patienten in diesen Studienarm sowie der fehlenden Relevanz für die vorliegende Fragestellung, wird dieser Studienarm nicht näher beschrieben.

Patienten im Interventionsarm der Studie **KEYNOTE-426** erhielten Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in folgenden Dosierungen: 200 mg Pembrolizumab intravenös alle drei Wochen für bis zu 24 Monate und 5 mg Axitinib als kontinuierliche orale Gabe zweimal täglich. Patienten im Kontrollarm der Studie erhielten kontinuierlich 50 mg Sunitinib als orale Gabe einmal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Für Axitinib waren Dosisreduktionen auf 3 mg und 2 mg zweimal täglich erlaubt. Patienten, die eine Dosierung von 5 mg Axitinib über zwei aufeinanderfolgende Zyklen ohne Auftreten von UE mit CTCAE-Grad > 2, die in einem Zusammenhang mit Axitinib stehen, toleriert haben und einen kontrollierten Blutdruck (≤ 150/90 mm Hg) aufweisen, konnten die Dosis auf 7 mg bis maximal 10 mg zweimal täglich erhöhen. Für Sunitinib waren Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten auf 37,5 mg und 25 mg erlaubt.

Patienten im Interventionsarm der Studie **CA209-214** erhielten Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in folgenden Dosierungen: 3 mg/kg Nivolumab intravenös gefolgt von 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle drei Wochen für vier Zyklen, anschließend 3 mg/kg Nivolumab intravenös alle zwei Wochen. Patienten im Kontrollarm der Studie erhielten kontinuierlich 50 mg Sunitinib als orale Gabe einmal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Für Sunitinib waren Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten auf 37,5 mg und 25 mg erlaubt. Patienten beider Behandlungsgruppen war es erlaubt, die Studienmedikation auch nach Krankheitsprogression fortzuführen, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden.

Patienten im Interventionsarm der Studie **JAVELIN Renal 101** erhielten Avelumab in Kombination mit Axitinib in folgenden Dosierungen: 10 mg/kg Körpergewicht Avelumab intravenös alle zwei Wochen und 5 mg Axitinib als kontinuierliche orale Gabe zweimal täglich. Patienten im Kontrollarm der Studie erhielten kontinuierlich 50 mg Sunitinib als orale Gabe einmal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Für Axitinib waren Dosisreduktionen auf 3 mg und 2 mg zweimal täglich ebenso wie Dosissteigerungen auf 7 mg oder 10 mg zweimal täglich erlaubt. Für Sunitinib waren Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten auf 37,5 mg und 25 mg erlaubt.

**Patientenpopulation**

Die Patientenpopulationen der Studien **CA209-9ER**, **KEYNOTE-426**, **CA209-214** und **JAVELIN Renal 101** umfassen erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom, die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben. Die Erkrankung sollte entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. In allen Studien wurden Patienten jeglicher Risikoprognose eingeschlossen, die primäre Analysepopulation in CA209-214 waren Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

**Randomisierung**

In den Studien **CA209-9ER**, **KEYNOTE-426**, **CA209-214** und **JAVELIN Renal 101** wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert.

**Studiendauer**

Die geplante Studiendauer der eingeschlossenen Studien **CA209-9ER**, **KEYNOTE-426**, **CA209-214** und **JAVELIN Renal 101** hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die jeweiligen Datenschnitte der Einzelstudien sind in Tabelle 4-6 zusammengefasst. Für die Berechnung der indirekten Vergleiche werden jeweils die Datenschnitte mit vergleichbarer Beobachtungsdauer mit dem aktuellsten Datenschnitt aus der RCT des zu bewertenden Arzneimittels (CA209-9ER) herangezogen.

In **CA209-9ER** war die erste und finale Analyse zum PFS nach etwa 350 Ereignissen zeitgleich mit einer ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben bei etwa 165 Todesfällen geplant, der Datenschnitt fand am 30.03.2020 statt. Die zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben war nach etwa 211 Todesfällen geplant, der Datenschnitt fand am 10.09.2020 mit einem Mindest-Follow-up von etwa 16,0 Monaten statt und stellt den für die im Dossier dargestellten Daten und Ergebnisse maßgeblichen Datenschnitt dar. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtpopulation 17,99 Monate im Interventionsarm Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil: 17,95 Monate; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: 14,03 Monate) und 15,90 Monate im Sunitinib-Arm (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil: 7,66 Monate; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: 3,84 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Gesamtpopulation 20,50 Monate im Kombinationstherapie-Arm aus Nivolumab und Cabozantinib (Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil: 20,34 Monate; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: 20,24 Monate) und 19,40 Monate im Kontrollarm mit Sunitinib Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil: 18,64 Monate; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: 11,15 Monate).

In der Studie **KEYNOTE-426** war die erste Zwischenanalyse zur Untersuchung des PFS und Gesamtüberlebens geplant, wenn etwa 305 PFS-Ereignisse eingetreten sind und alle Patienten für mindestens sieben Monate beobachtet wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren 195 Todesfälle erwartet, der entsprechende Datenschnitt fand am 24.08.2018 statt. Die zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben und gleichzeitig finale Analyse zum PFS, falls in der ersten Interims-analyse noch keine Überlegenheit für das PFS gezeigt werden konnte, war bei etwa 299 Todesfällen geplant. Auf Nachfrage der EMA wurde zusätzlich ein Datenschnitt am 02.01.2019 durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse des ersten Datenschnitts zu zeigen. Dieser Datenschnitt mit einem Mindest-Follow-up von etwa 11,2 Monaten liegt den im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnissen zugrunde. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtpopulation 14,03 Monate im Pembrolizumab+ Axitinib-Arm und 10,42 Monate im Sunitinib-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 17,23 Monate im Interventionsarm mit Pembrolizumab und Axitinib und 15,51 Monate im Sunitinib-Arm. Sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauern in der Studie KEYNOTE-429 sind somit etwas kürzer als in der Studie CA209-9ER.

Die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben war in der Studie **CA209-214** nach etwa 370 Todesfällen geplant, der Datenschnitt fand am 07.08.2017 statt. Die Studie wurde nach dieser Interimsanalyse zum Gesamtüberleben auf Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) am 06.09.2017 vorzeitig beendet. Eine zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben war nach etwa 479 Todesfällen geplant. Der Datenschnitt für diese Analyse fand am 06.08.2018 statt. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist vorgesehen, wenn mindestens 639 Todesfälle aufgetreten sind. Im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens wurde am 01.03.2018 ein weiterer, nicht a priori geplanter Datenschnitt zum Gesamtüberleben durchgeführt. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 07.08.2017 mit einem Mindest-Follow-up von 17,4 Monaten, da dieser aufgrund der größten Vergleichbarkeit hinsichtlich der Beobachtungsdauern mit der Studie CA209-9ER für den indirekten Vergleich am geeignetsten ist. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil im Nivolumab+Ipilimumab-Arm 7,39 Monate und im Sunitinib-Arm 6,09 Monate, die mediane Beobachtungsdauer betrug 21,49 und 19,91 Monate.

In der Studie **JAVELIN Renal 101** waren insgesamt vier Datenschnitte a priori geplant: Die erste Interimsanalyse zum PFS und Gesamtüberleben war bei etwa 235 PFS-Ereignissen bei PD-L1-positiven Patienten geplant, der Datenschnitt erfolgte am 20.06.2018. Die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens und gleichzeitig finale Analyse des PFS war bei etwa 336 PFS-Ereignissen der PD-L1-positiven Patienten und mindestens 12 Monaten Beobachtungsdauer aller Patienten geplant. Diese Interimsanalyse erfolgte zum Datenschnitt vom 28.01.2019 mit einem Mindest-Follow-up von etwa 13,3 Monaten. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden im vorliegenden Dossier herangezogen. Eine dritte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens war zu einem Zeitpunkt von 15 Monaten nach der finalen PFS-Analyse bzw. der zweiten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben geplant. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben wird nach etwa 368 Todesfällen bei den PD-L1-positiven Patienten erwartet. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts vom 28.01.2019 betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil im Avelumab+Axitinib-Arm 9,15 Monate und im Sunitinib-Arm 4,11 Monate, die entsprechenden Beobachtungsdauern betrugen im Median 14,78 Monate und 9,49 Monate.

**Endpunkte**

In den Studien **CA209-9ER**, **KEYNOTE-426**, **CA209-214** und **JAVELIN Renal 101** wurden die in Tabelle 4-33 dargestellten primären sowie weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbedingte Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

Tabelle 4-33: Untersuchte Endpunkte eingeschlossener RCT für indirekte Vergleiche

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| Primärer Endpunkt | • PFS | • PFS<br>• OS | • OS(1)<br>• PFS(1)<br>• ORR(1) | • PFS(2)<br>• OS(2) |
| Weitere patientenrelevante Endpunkte | • OS<br>• FKSI-19<br>• EQ-5D<br>• Verträglichkeit (UE) | • FKSI-DRS<br>• EORTC QLQ-C30<br>• EQ-5D<br>• Verträglichkeit (UE) | • FKSI-19<br>• FACT-G<br>• EQ-5D<br>• Verträglichkeit (UE) | • FKSI-19<br>• EQ-5D<br>• Verträglichkeit (UE) |

Quellen: [27, 28]

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; ORR: *Objective Response Rate* (Objektive Ansprechrate); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; PFS: *Progression-Free Survival* (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) In der Studie CA209-214 war die Analyse der drei co-primären Endpunkte für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geplant.

(2) In der Studie JAVELIN Renal 101 war die Analyse der beiden co-primären Endpunkte für Patienten mit PD-L1-positivem Tumor geplant.

**Patientencharakteristika**

In den für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib herangezogenen Studien für indirekte Vergleiche wurden weitestgehend vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, sodass grundsätzlich auch von einer guten Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen auszugehen ist (vgl. Tabelle 4-34). Dies zeigt sich auch in den detaillierten Gegenüberstellungen der Patientencharakteristika zu Studieneinschluss aus der Studie CA209-9ER für das zu bewertende Arzneimittel und den jeweiligen RCT für die indirekten Vergleiche mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-214) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (JAVELIN Renal 101) (vgl. Tabelle 4-30, Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32). Die Patienten aller Behandlungsgruppen wiesen grundsätzlich eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich der Charakteristika auf, die für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom typisch sind.

Die Patienten in der Studie **CA209-9ER** waren im Schnitt 61,4 (Nivolumab+Cabozantinib-Arm) bzw. 60,4 Jahre (Sunitinib-Arm) alt und rund 77,1 % bzw. 70,7 % der Patienten waren männlich. Bezogen auf die Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil oder ungünstigem Risikoprofil zeigten sich hinsichtlich des mittleren Alters und der Geschlechterverteilung keine nennenswerten Unterschiede. Etwa die Hälfte der Patienten kam aus den USA, Kanada oder West- oder Nordeuropa (48,9 % bzw. 49,1 %). Dies entspricht auch der Herkunft der Patienten in der Studie KEYNOTE-426 und JAVELIN Renal 101. In CA209-214 waren mit rund zwei Dritteln etwas mehr Patienten aus diesen Regionen eingeschlossen. In allen Studien war der überwiegende Anteil an Patienten der ethnischen

Abstammung „weiß“ zugeordnet (82,7 % im Nivolumab+Cabozantinib-Arm bzw. 81,1 % im Sunitinib-Arm in CA209-9ER).

Gut 20 % der Patienten der Studie CA209-9ER wiesen zu Studienbeginn laut Dokumentation im CRF ein günstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf (22,9 % unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und 22,3 % unter Sunitinib), knapp 60 % hatten ein intermediäres Risikoprofil (58,5 % und 56,7 %) und weitere rund 20 % ein ungünstiges Risikoprofil (18,6 % und 20,7 %). In der Studie KEYNOTE-426, deren Gesamtpopulation die für die vorliegende Nutzenbewertung bewertungsrelevante Population darstellt, waren ein vergleichbarer Anteil an Patienten mit intermediärem Risikoprofil (55,1 % im Pembrolizumab+Axitinib-Arm und 57,3 % im Sunitinib-Arm) eingeschlossen, wobei sich der Rest der Patienten zu einem etwas größeren Anteil auf Patienten mit günstigem Risikoprofil (31,9 % und 30,5 %) und einem entsprechend geringeren Anteil mit ungünstigem Risikoprofil (13,0 % und 12,1 %) im Vergleich zur Population aus CA209-9ER verteilte. Für den indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab stellen Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil die bewertungsrelevante Patientenpopulation gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die Verteilung der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil zwischen CA209-9ER und CA209-214 in dieser bewertungsrelevanten Population ist sehr vergleichbar. Für den indirekten Vergleich mit Avelumab in Kombination mit Axitinib werden nur Patienten mit ungünstigem Risikoprofil herangezogen.

Auch weitere Basischarakteristika, wie der Anteil an Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status $\geq 90$, mit vorheriger Radiotherapie, mit Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose oder der häufigsten Lokalisationen von Metastasen unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen innerhalb der einzelnen Studien als auch zwischen den bewertungsrelevanten Populationen zwischen den Studien.

Leichte Unterschiede liegen für das Basischarakteristikum „vorherige Nephrektomie“ in CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101, für „sarkomatoide Differenzierung“ in CA209-9ER und KEYNOTE-426 sowie für „PD-L1-Status“ in CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 vor.

In CA209-9ER wiesen etwa 70 % der Patienten der Patienten der Gesamtpopulation bzw. der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko eine vorherige Nephrektomie auf, während es in KEYNOTE-426 und CA209-214 rund 80 % der Patienten waren. Bezogen auf Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lag der Anteil in CA209-9ER bei knapp 50 % und in JAVELIN Renal 101 bei etwa 60 %. In KEYNOTE-426 ist für etwa ein Drittel der Patienten keine Angabe zur sarkomatoiden Differenzierung ihres Nierenzellkarzinoms verfügbar. Bei Annahme einer Verteilung der Patienten ohne Angabe entsprechend der Verteilung der Patienten mit Angabe innerhalb der Studie ergibt sich ein Anteil an Patienten mit sarkomatoider Differenzierung von rund 18 %. Damit läge der Anteil etwas höher als in CA209-9ER mit etwa 11 %. Weder für das Subgruppenmerkmal „vorherige Nephrektomie“ noch das Subgruppenmerkmal „sarkomatoide Differenzierung“ zeigte sich in CA209-9ER für die Gesamtpopulation eine positive Effektmodifikation für das OS („vorherige Nephrektomie“: $p = 0{,}1069$; „sarkomatoide Differenzierung“: $p = 0{,}0950$) [62]. Auch in KEYNOTE-426 zeigten sich in einer

explorativen Analyse der Patienten mit sarkomatoider Differenzierung konsistente Effekte für das OS, PFS und ORR im Vergleich zur Gesamtpopulation [65]. Bezogen auf Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigte sich zudem in JAVELIN Renal 101 ein etwa doppelt so hoher Anteil an Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % als in CA209-9ER. Der PD-L1-Status wurde in CA209-9ER als Anteil an PD-L1-exprimierenden Tumorzellen und in JAVELIN Renal 101 als Anteil PD-L1-exprimierender Immunzellen bestimmt [51]. Bei PD-L1 handelt es sich um einen induzierbaren und dynamischen Biomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Die Eignung von PD-L1 als prädiktiver Marker wird kontrovers diskutiert. Vor diesem Hintergrund und der unterschiedlichen Bestimmung des PD-L1-Status in den Studien CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 ist die Interpretierbarkeit dieses Populationscharakteristikums limitiert. In den Subgruppenanalysen beider Studien zeigten sich zudem unabhängig vom PD-L1-Status konsistente Ergebnisse zur Gesamtpopulation, sodass von keinem bewertungsrelevanten Unterschied für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ausgegangen wird [28, 62]. Anhaltspunkte auf einen möglichen verzerrenden Effekt für die betroffenen indirekten Vergleiche durch diese leichten Unterschiede in den Basischarakteristika liegen somit nicht vor.

Tabelle 4-34: Übersicht wesentlicher Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCT für indirekte Vergleiche

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| **Wesentliche Einschlusskriterien** | | | | |
| Demographische Charakteristika | Männer und Frauen ≥ 18 Jahre | Männer und Frauen ≥ 18 Jahre | Männer und Frauen ≥ 18 Jahre | Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, in Japan ≥ 20 Jahre |
| Charakteristika des Anwendungsgebiets<br>„fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom“ | – Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente, darunter auch Patienten mit sarkomatoider Differenzierung<br>– Fortgeschrittene (ungeeignet für kurative Operationen oder Strahlentherapie) oder metastasierte (AJCC Stadium IV) Erkrankung<br>– Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt | – Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Differenzierung<br>– Lokal fortgeschrittene oder metastasierte (AJCC Stadium IV) oder rezidivierende Erkrankung<br>– Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt | – Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente<br>– Fortgeschrittene (ungeeignet für kurative Operationen oder Strahlentherapie) oder metastasierte (AJCC Stadium IV) Erkrankung<br>– Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt | – Histologisch oder zytologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente<br>– Fortgeschrittene (nicht resezierbar lokal fortgeschritten) oder metastasierte Erkrankung<br>– Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1 |

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| „Erstlinientherapie“ | Keine vorherige Therapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms<br>– mit Ausnahme einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des vollständig resezierbaren Nierenzellkarzinoms, sofern diese Therapie kein Arzneimittel umfasste, das den VEGF-Signalweg adressiert, und sofern das Rezidiv mind. 6 Monate nach der letzten Dosis (neo-)adjuvanter Therapie auftrat | Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<br>– mit Ausnahme einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie sofern mindestens 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen | Keine vorherige Therapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms<br>– mit Ausnahme einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des vollständig resezierbaren Nierenzellkarzinoms, sofern diese Therapie kein Arzneimittel umfasste, das den VEGF-Signalweg adressiert, und sofern das Rezidiv mind. 6 Monate nach der letzten Dosis (neo-)adjuvanter Therapie auftrat | Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms<br>– mit Ausnahme einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie sofern mindestens 12 Monate nach letzter Behandlungsdosis keine Krankheitsprogression oder Rezidiv auftrat |
| Gesamtzustand | Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % | Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % | Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % | – geschätzte Lebenserwartung ≥ 3 Monate<br>– ECOG-PS 0 oder 1 |
| Risikoprofil | Patienten mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gemäß IMDC(1) | Patienten mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gemäß IMDC | Patienten mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gemäß IMDC | Patienten mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gemäß IMDC |

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| *Wesentliche Ausschlusskriterien* | | | | |
| Anwendungsgebiet | Aktive ZNS-Metastasen<br>– mit Ausnahme von Patienten mit behandelten, seit mindestens einem Jahr stabilen ZNS-Metastasen(2) | Bekannte aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis<br>– mit Ausnahme von Patienten mit behandelten, seit mindestens 4 Wochen radiologisch stabilen und klinisch stabilen ZNS-Metastasen(3) | Vorgeschichte oder aktive ZNS-Metastasen | Neu diagnostizierte Hirnmetastasen oder bekannten symptomatischen Hirnmetastasen, die eine Behandlung mit Steroiden benötigen<br>– mit Ausnahme von Patienten mit behandelten, neurologisch stabilen und seit mindestens 4 Wochen nicht therapiebedürftigen ZNS-Metastasen(4) |
| Vortherapien | – vorherige VEGF-, MET-, AXL-, KIT- oder RET-gerichtete Therapie (z. B. Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Sorafenib, Lenvatinib, Bevacizumab, Cabozantinib)<br>– vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder Substanzen, die die Kostimulation von T-Zellen adressieren (z. B. anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, anti-CTLA-4-Antikörper) | – vorherige systemische Krebstherapie (z. B. VEGF-gerichtete Therapie, Chemotherapie oder mTOR-gerichtete Medikamente)<br>– vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder Substanzen, die die Kostimulation von T-Zellen adressieren (z. B. anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-IDO-, anti-IL-2R-, anti-GITR-Antikörper) | – vorherige systemische VEGF-gerichtete Therapie (z. B. Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Bevacizumab)<br>– vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder Substanzen, die die Kostimulation von T-Zellen adressieren (z. B. anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, anti-CTLA-4-Antikörper) | – vorherige systemische VEGF-gerichtete Therapie, darunter Sunitinib und/oder Axitinib<br>– vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder Substanzen, die die Kostimulation von T-Zellen adressieren, dazu zählen IL-2-, IFN-α-, anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, anti-CTLA-4-Antikörper) |

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| Komorbiditäten | | | | |
| Autoimmun-erkrankungen | – aktive, bekannte oder vermutete Autoimmun-erkrankung [Ausnahmen: Patienten mit Typ-I-Diabetes oder Hypothyreose, die eine Hormonersatztherapie erfordert, Hauterkrankungen (z. B. Vitiligo, Psoriasis, Alopezie), die keine systemische Behandlung bedürfen, oder Konditionen, die ohne auslösenden Trigger nicht zu erwarten sind (z. B. Zöliakie)] | – aktive Autoimmun-erkrankung, welche innerhalb der letzten beiden Jahre vor Randomisierung einer systemischen Behandlung bedurfte oder eine vergangene dokumentierte klinische schwerwiegende Autoimmunerkrankung | – aktive oder vorange-gangene Autoimmun-erkrankung oder Syndrome, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent) oder Immunsuppressiva erfordern [Ausnahmen: Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes oder Hypothyreose infolge einer autoimmunen Thyreoiditis, die eine Hormonersatztherapie erfordert] | – Autoimmunerkrankung, die sich bei Anwendung von immunstimulierenden Agenzien verschlimmern könnte [Ausnahmen: Patienten mit Typ-1-Diabetes, Vitiligo, Psoriasis oder autoimmunbedingter Schilddrüsenunter- oder -überfunktion, die keiner immunsuppressiven Therapie bedürfen] |
| Immunschwäche / Immunsuppression | – jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent) oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert | – diagnostizierte Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie, welche den physiologischen Kortikosteroid-Level überschreitet oder irgendeine andere Form einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Randomisie-rung [Ausnahme: Therapie aufgrund Metastasen des zentralen Nervensystems] | – jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert | – aktuelle oder vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung [Ausnahmen: intranasale, inhalierte und topische Steroide, lokale Steroid-Injektionen, systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung ≤ 10 mg/Tag Prednison bzw. Prednisonäquivalent, sowie die Prämedikation mit Steroiden aufgrund von Überempfindlichkeits-reaktionen] |

| | CA209-9ER | KEYNOTE-426 | CA209-214 | JAVELIN Renal 101 |
|---|---|---|---|---|
| Andere maligne Erkrankungen | – maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre [Ausnahmen: lokale, offenbar geheilte Tumore, wie Basalzell-karzinom oder Platten-epithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, in situ Prostata-, Zervix- oder Mammakarzinom] | – maligne Erkrankung, die fortgeschritten ist oder eine aktive Therapie innerhalb der letzten 3 Jahre erforderte. [Ausnahmen: Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächiges Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ wie Brustkrebs in situ, wenn sie einer potenziellen kurativen Therapie unterzogen wurden] | – maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre [Ausnahme: lokale, offenbar geheilte Tumore, wie Basalzellkarzinom oder Platten-epithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasen-karzinom, in situ Prostata-, Zervix- oder Mammakarzinom] | – andere maligne Erkrankung im Zeitraum der letzten 5 Jahre vor Randomisierung [Ausnahme: behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Brust oder der Zervix sowie niedriggradiges Prostatakarzinom (Gleason-Score ≤ 6) unter aktiver Überwachung ohne geplante kurative Intervention (Operation, Bestrahlung oder Kastration)] |

Quellen: [27, 28]

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; ECOG PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;* RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1*

(1) Der Einschluss von Patienten mit günstigem Risikoprofil wurde bei 25 % gekappt, um den Anteil an Patienten mit günstigem Risikoprofil in der Studie nicht über zu repräsentieren.

(2) Keine anhaltende Notwendigkeit für Kortikosteroide für mindestens zwei Wochen vor Randomisierung und kein Anzeichen einer Progression oder Blutung nach Beendigung der Therapie mindestens einen Monat vor Randomisierung

(3) Keine Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens zwei Wochen vor Randomisierung

(4) Kortikosteroidbehandlung der Metastasen seit mindestens vier Wochen eingestellt und von den akuten Auswirkungen der Strahlentherapie oder Operation erholt

**Vergleichbarkeit der Studien**

***Behandlung (Brückenkomparator)***

In dem vorliegenden Nutzendossier geht es um die Beantwortung der Fragestellung, welchen Zusatznutzen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hat. Für diese Fragestellung liegt keine direkt vergleichende RCT vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens werden daher indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib herangezogen.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten folgende relevante RCT identifiziert werden:

- **CA209-9ER:** RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib
- **KEYNOTE-426:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit jeglichem Risikoprofil mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib
- **CA209-214:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib
- **JAVELIN Renal 101:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib

Bei allen Studien handelt es sich um offene, multizentrische RCT, die erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom für die Erstlinientherapie einschlossen. Alle Studien sind hinsichtlich des Brückenkomparators vergleichbar: Sunitinib wurde jeweils in einer Dosierung von 50 mg einmal täglich als orale Gabe verabreicht. Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten bis zu einer Minimaldosis von 25 mg waren gemäß Fachinformation erlaubt. In CA209-9ER und CA209-214 waren zudem Dosiseskalationen gemäß Fachinformation bei gleichzeitiger Einnahme starker CYP3A4-Induktoren erlaubt. Die mediane Behandlungsdauer war bezogen auf die jeweiligen bewertungsrelevanten Patientenpopulationen hinreichend vergleichbar, in der Studie KEYNOTE-426 war die mediane Behandlungsdauer etwas kürzer als in CA209-9ER (Gesamtpopulation in CA209-9ER vs. KEYNOTE-426: 15,9 Monate (0,5 – 33,1) vs. 10,4 Monate (0,1 – 25,8); Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in CA209-9ER vs. CA209-214: 7,66 Monate (0,5 – 33,1) vs. 6,1 Monate (0,0 – 28,6); Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in CA209-9ER vs. JAVELIN Renal 101: 3,84 Monate (0,9 – 24,4) vs. 4,11 Monate (0,4 – 20,8); vgl. Tabelle 4-6). Durch Verwendung geeigneter

Analysemethoden (Ereigniszeitanalysen) wird diesem Unterschied adäquat Rechnung getragen.

***Patientenpopulationen***

Sowohl bei Betrachtung der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Patientencharakteristika zu Studieneinschluss der relevanten RCT liegt eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor (vgl. Tabelle 4-30, Tabelle 4-31, Tabelle 4-32, Tabelle 4-34).

Unterschiede zwischen **CA209-9ER** und **KEYNOTE-426** bezogen auf die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (Patienten mit jeglichem Risikoprofil) zeigten sich für den Anteil der Patienten mit günstigem und ungünstigem Risikoprofil, wobei ein etwas kleinerer Anteil an Patienten mit günstigem und entsprechend ein etwas größerer Anteil mit ungünstigem Risikoprofil in CA209-9ER eingeschlossen war. Innerhalb der jeweiligen Einzelstudien sind die Patienten gleichmäßig auf die jeweiligen beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Risikoprofile verteilt, sodass bei Berücksichtigung der relativen Effektschätzer der Einzelstudien für die Berechnung der indirekten Vergleiche von keiner relevanten Verzerrung auszugehen ist. Des Weiteren zeigte sich ein leichter Unterschied zwischen den beiden Studien hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorheriger Nephrektomie und sarkomatoider Differenzierung des Nierenzellkarzinoms. Auch hier zeigt sich jedoch eine Balance innerhalb der Studien, sodass durch die Berücksichtigung der relativen Effektschätzer der Einzelstudien für die Berechnung der indirekten Vergleiche von einem bewertungsrelevanten Einfluss dieser Unterschiede auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auszugehen ist (vgl. Tabelle 4-30).

Unterschiede zwischen **CA209-9ER** und **CA209-214** bezogen auf die bewertungsrelevante Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil zeigten sich für den Anteil an eingeschlossenen Patienten aus den Regionen USA, Kanada, West- und Nordeuropa gegenüber dem Rest der Welt, wobei in CA209-214 etwas mehr Patienten aus den genannten nordamerikanischen und europäischen Regionen eingeschlossen waren. Des Weiteren zeigte sich ein leichter Unterschied zwischen den beiden Studien hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorheriger Nephrektomie. Auch hier zeigt sich jedoch eine Balance innerhalb der Studien, sodass durch die Berücksichtigung der relativen Effektschätzer der Einzelstudien für die Berechnung der indirekten Vergleiche von einem bewertungsrelevanten Einfluss dieser Unterschiede auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auszugehen ist (vgl. Tabelle 4-31).

Zwischen den Studien **CA209-9ER** und **JAVELIN Renal 101** zeigte sich bezogen auf die bewertungsrelevante Patientenpopulation mit ungünstigem Risiko ein Unterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer vorherigen Nephrektomie und einem PD-L1-Status ≥ 1 %. Innerhalb der Studien sind auch diese beiden Merkmale recht gut balanciert. Unterschiede zwischen den Studienarmen liegen nur bei ca. 5 % der Patienten vor. Von einem bewertungsrelevanten Einfluss dieser Unterschiede auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ist daher nicht auszugehen (vgl. Tabelle 4-32).

***Datenschnitte und Beobachtungsdauern für alle untersuchten Endpunkte***

Bei allen Studien handelt es sich um derzeit noch laufende Studien, deren Datenschnitte und Analysezeitpunkte ereignisgetrieben geplant wurden. Für die hier berechneten indirekten Vergleiche wurden jeweils die Datenschnitte herangezogen, die einerseits eine große Ergebnissicherheit durch ein ausreichend langes Follow-up, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, aufweisen und für die andererseits eine möglichst vergleichbare Beobachtungsdauer mit der Studie CA209-9ER für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vorliegt. Für **CA209-9ER** liegt das derzeit längste Follow-up für den Datenschnitt vom 10.09.2020 vor. Die Mindestbeobachtungsdauer (Zeit zwischen Einschluss letzter Patient und Datenbankschluss) betrug zu diesem Zeitpunkt etwa 16,0 Monate. Für die Studien mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden entsprechend diejenigen Analysezeitpunkte herangezogen, die ein möglichst vergleichbares Mindest-Follow-up aufweisen, damit die Beobachtungszeiten der Endpunkte zwischen den Studien vergleichbar sind, und sich möglichst wenig Verzerrungen im indirekten Vergleich ergeben. Für **KEYNOTE-426** wurde für alle untersuchten Endpunkte der Datenschnitt vom 02.01.2019 (Mindest-Follow-up: etwa 11,2 Monate), für **CA209-214** der Datenschnitt vom 07.08.2017 (Mindest-Follow-up: etwa 17,4 Monate) und für **JAVELIN Renal 101** der Datenschnitt vom 28.01.2019 (Mindest-Follow-up: etwa 13,3 Monate) herangezogen. Die in den Studien beobachteten Beobachtungs- und Behandlungsdauern finden sich in Tabelle 4-6 und zeigen eine gute Vergleichbarkeit.

***Übertragbarkeit der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Einzelstudie des zu bewertenden Arzneimittels CA209-9ER als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie KEYNOTE-426, CA209-214 und JAVELIN Renal 101 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind auch die Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden die Studien u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern, d. h. in West- und Nordeuropa, USA sowie Kanada, mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 50 – 60 % der jeweiligen bewertungsrelevanten Studienpopulationen). Etwa 75 – 87 % der jeweiligen bewertungsrelevanten Studienpopulationen zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“.

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit den Charakteristika von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Deutschland vergleichbar. Ein offenes, longitudinales, multizentrisches, klinisches Register für Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland (NCT00610012), in welchem Daten von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhoben werden, erfasste seit 2007 an über 100 Zentren (zum Zeitpunkt der Publikationserstellung 122 stationäre und ambulante Zentren) Daten von 1.443 Patienten mit Nierenzellkarzinom (Datenstand: 15. Mai 2017) [66]. Im Rahmen einer Zwischenanalyse zur Erfassung der Wirksamkeit von Erstlinien-Behandlungen wurden Patientencharakteristika zu Beginn der ersten Therapielinie erfasst. Die im Register erfassten Patienten waren im Median 69,3 Jahre alt und knapp 70 % waren männlich. Bei etwa 19,1 %, 57,4 % und 23,5 % der Register-Patienten bestand ein günstiges, intermediäres und ungünstiges

Risikoprofil gemäß IMDC-Score. Es bestehen demnach keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten des deutschen RCC-Registers und den Studienpopulationen hinsichtlich der Patientencharakteristika.

Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien KEYNOTE-426, CA209-214 und JAVELIN Renal 101 auf den deutschen Versorgungskontext im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG und den G-BA nicht infrage gestellt [67-69]. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Studie CA209-9ER mit den bereits bewerteten Einzelstudien ist somit auch für diese Studie als auch für die indirekten Vergleichen von keiner abweichenden Bewertung auszugehen.

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse der Einzelstudien als auch der indirekten Vergleiche nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

***Zusammenfassung***

Die für die indirekten Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) herangezogenen Studien CA209-9ER, KEYNOTE-426, CA209-214 und JAVELIN Renal 101 sind hinsichtlich der wesentlichen Merkmale vergleichbar:

- In allen Studien wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zur Erstlinientherapie eingeschlossen.

- Die Merkmale Geschlecht und Alter waren zwischen den eingeschlossenen Studien ausgeglichen. Im Median waren die eingeschlossenen Patienten etwa 60 – 62 Jahre alt, der Großteil der Patienten war männlich.

- Etwa 50 – 60 % der Studienpopulation kam aus europäischen oder nordamerikanischen Regionen (West- und Nordeuropa, USA, Kanada), der Anteil an Patienten mit der ethnischen Abstammung „weiß“ war mit etwa 70 – 80 % entsprechend hoch, in CA209-214 lag er sogar bei etwa 87 %.

- Hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die Risikoprofile gemäß IMDC-Score zeigte sich lediglich in der Studie KEYNOTE-426 ein leichter Unterschied im Vergleich zu CA209-9ER in der bewertungsrelevanten Population. Innerhalb der Studien lag jedoch eine Balanciertheit zwischen den Armen vor. Relevante Unterschiede bezogen auf das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, den häufigsten Lokalisationen von Metastasen oder Vortherapien lagen nicht vor.

- Alle Studien sind hinsichtlich des Brückenkomparators vergleichbar. Sunitinib wurde entsprechend der Fachinformation in der Dosierung von 50 mg einmal täglich als orale Gabe angewendet.

- Patientenrelevante Endpunkte, für die aus den jeweiligen Studien Ergebnisse verfügbar sind, werden für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib herangezogen. Dabei werden möglichst identische Operationalisierungen der Endpunkte berücksichtigt.

- Die herangezogenen Analysezeitpunkte für alle dargestellten Endpunkte sind zwischen den Studien hinsichtlich der Beobachtungsdauern hinreichend vergleichbar. Leichten Unterschieden in den Behandlungsdauern wird durch adäquate Analysemethoden Rechnung getragen.

- Die Ergebnisse der Einzelstudien als auch der indirekten Vergleiche sind aufgrund der eingeschlossenen Studienzentren aus Deutschland sowie weiteren europäischen und nordamerikanischen Ländern als auch den Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Angesichts der Vergleichbarkeit der Strukturmerkmale der Einzelstudien und Verfügbarkeit von Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte sind die Voraussetzungen für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse auf Basis von indirekten Vergleichen erfüllt.

#### 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 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| CA209-9ER | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| KEYNOTE-426 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| CA209-214 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| JAVELIN Renal 101 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierung der Studie **CA209-9ER** wurde zentral unter Verwendung einer IRT (*Interactive Response Technology*) durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Die Randomisierung der Studie **KEYNOTE-426** wurde ebenfalls zentral unter Verwendung einer IRT (*Interactive Voice Response System* (IVRS)/*Integrated Web Response System* (IWRS)) durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Die Randomisierung der Studie **CA209-214** wurde ebenfalls zentral unter Verwendung eines IVRS mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungs-

potentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Die Randomisierung der Studie **JAVELIN Renal 101** wurde ebenfalls zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

#### 4.3.2.1.3 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 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Mortalität – Gesamtüberleben** | **Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS** | **Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** | **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI** | **Verträglichkeit (1)** |
|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | ja | ja | ja | ja | ja |
| KEYNOTE-426 | ja | ja | ja | nein | ja |
| CA209-214 | ja | ja | ja | ja | ja |
| JAVELIN Renal 101 | ja | ja | ja | ja | ja |

EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions Visual Analogue Scale*; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: FKSI-*Disease Related Symptoms*; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

(1) Dargestellt als jegliche UE, SUE, schwere UE und Therapieabbruch wegen UE.

#### 4.3.2.1.3.1 Endpunkte – 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.**

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

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Nivolumab +Cabozantinib | Sunitinib | Pembrolizumab +Axitinib | Nivolumab +Ipilimumab | Avelumab +Axitinib |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | CA209-9ER | ● | ● | | | |
| 1 | KEYNOTE-426 | | ● | ● | | |
| 1 | CA209-214 | | ● | | ● | |
| 1 | JAVELIN Renal 101 | | ● | | | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

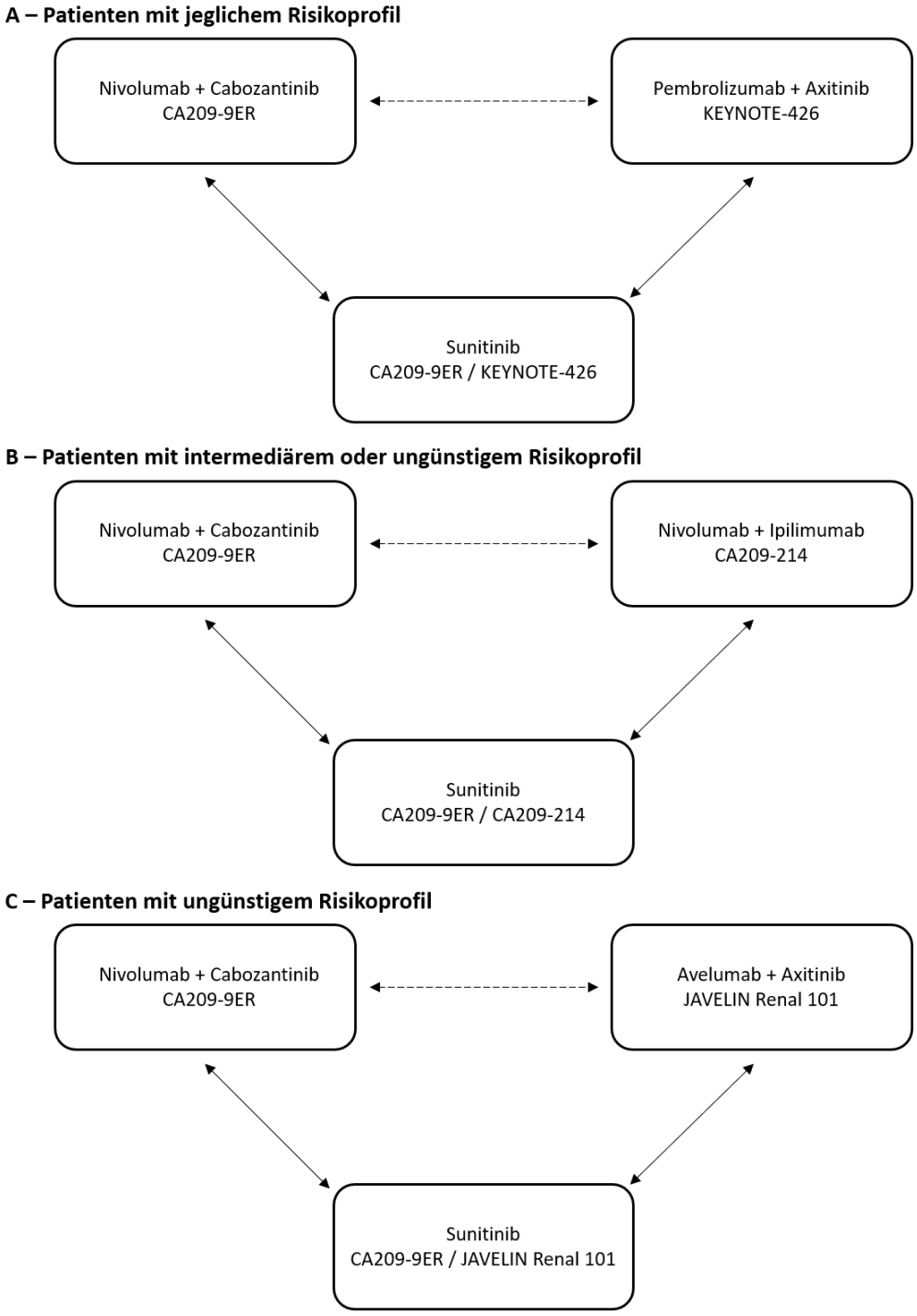



Abbildung 4-5: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche

#### 4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CA209-9ER | Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Bei randomisierten Patienten ohne *Follow-up* wird die Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.<br>Für den Vergleich der Zeit bis Event-Eintritt wurde ein log-rank-Test durchgeführt. Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab+Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.<br>**Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß *Blinded Independent Central Review* (BICR) (siehe Tabelle 4-48)<br>▪ Tumoransprechen gemäß BICR (siehe Tabelle 4-49 f.) |
| KEYNOTE-426 | Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02.02.2019 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.<br>Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Pembrolizumab+Axitinib im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil und Region, berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. |
| CA209-214 | Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Bei randomisierten Patienten ohne *Follow-up* wird die Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.<br>Für den Vergleich der Zeit bis Event-Eintritt wurde ein zweiseitiger log-rank-Test durchgeführt. Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ein. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| JAVELIN Renal 101 | Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.<br>Für den Vergleich der Zeit bis Event-Eintritt wurde ein log-rank-Test durchgeführt. Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Avelumab+Axitinib im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein. |
| Quellen: [27, 28]<br>BICR: *Blinded Independent Central Review*; DOR: *Duration of Response* (Dauer des Ansprechens); HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; ITT: *Intention To Treat*; IRRC: *Independent Radiology Review Committee*; KI: Konfidenzintervall; ORR: *Objective Response Rate* (Objektive Ansprechrate); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-Free Survival* (progressionsfreies Überleben); TTR: *Time to Response* (Zeit bis zum Ansprechen) | |

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | niedrig | nein(1) | ja | ja | ja | niedrig |
| KEYNOTE-426 | niedrig | nein(1) | ja | ja | ja | niedrig |
| CA209-214 | niedrig | nein(1) | ja | ja | ja | niedrig |
| JAVELIN Renal 101 | niedrig | nein(1) | ja | ja | ja | niedrig |
| (1) Die Erhebung der zusätzlich dargestellten Analysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Ansprechen erfolgt durch einen verblindeten Endpunkterheber. | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential aller Studien wurden auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in allen Studienarmen der eingeschlossenen Studien erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im jeweiligen Interventionsarm geringer als im Sunitinib-Arm. Der Anteil der einzelnen Substanzen war in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-42). Im Rahmen von indirekten Vergleichen werden zudem die jeweiligen relativen Effektmaße miteinander verglichen, sodass etwaige Unterschiede hinsichtlich der Möglichkeit an Folgetherapien zwischen den herangezogenen Studien ebenfalls zu keiner Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. In den Studien zur Vergleichstherapie war der Anteil an Patienten mit Folgetherapien insgesamt höher. Mögliche Verzerrungen durch die Folgetherapien würden zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ausfallen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-40: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und KEYNOTE-426 in Patienten mit jeglichem Risikoprofil

| **Folgetherapie** | **CA209-9ER** | | **KEYNOTE-426** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab +Cabozantinib N = 323** | **Sunitinib N = 328** | **Pembrolizumab +Axitinib N = 432** | **Sunitinib N = 429** |
| Patienten mit Folgetherapien[(1)] | 84 (26,0) | 128 (39,0) | 167 (38,7) | 244 (56,9) |

Quelle: [27]
N = Anzahl der randomisierten Patienten
(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Tabelle 4-41: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und CA209-214 in Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

| **Folgetherapie** | **CA209-9ER** | | **CA209-214** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab +Cabozantinib N = 249** | **Sunitinib N = 256** | **Nivolumab +Ipilimumab N = 425** | **Sunitinib N = 422** |
| Patienten mit Folgetherapien[(1)] | 67 (26,9) | 104 (40,6) | 202 (47,5) | 252 (59,7) |

| Folgetherapie | CA209-9ER | | CA209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab +Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab +Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| Nachfolgende Bestrahlung | 29 (11,6) | 29 (11,3) | 50 (11,8) | 47 (11,1) |
| Erlaubte Bestrahlung während Behandlung | 25 (10,0) | 22 (8,6) | *k. A.* | *k. A.* |
| kurativ | 2 (0,8) | 6 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* |
| andere | 2 (0,8) | 1 (0,4) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nachfolgender chirurgischer Eingriff | 15 (6,0) | 8 (3,1) | 22 (5,2) | 19 (4,5) |
| Nachfolgende systemische Therapie | 45 (18,1) | 90 (35,2) | 172 (40,5) | 233 (55,2) |
| Anti-CTLA-4-Antikörper | 4 (1,6) | 10 (3,9) | 1 (0,2) | 4 (0,9) |
| Ipilimumab | 4 (1,6) | 10 (3,9) | 1 (0,2) | 4(0,9) |
| Prüfpräparat | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 0 (0,0) |
| Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörper | 9 (3,6) | 63 (24,6) | 15 (3,5) | 123 (28,9) |
| Nivolumab | 7 (2,8) | 57 (22,3) | 13 (3,1) | 118 (28,0) |
| Pembrolizumab | 2 (0,8) | 4 (1,6) | 2 (0,5) | 6 (1,4) |
| Atezolizumab | *k. A.* | *k. A.* | 0 (0,0) | 1 (0,2) |
| Durvalumab | 0 | 2 (0,8) | *k. A.* | *k. A.* |
| Anti-CTLA-4-anti-PD-1-Kombination | 1 (0,4) | 2 (0,8) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nivolumab +Ipilimumab | 1 (0,4) | 2 (0,8) | *k. A.* | *k. A.* |
| VEGF-gerichtete Therapie | 35 (14,1) | 38 (14,8) | *k. A.* | *k. A.* |
| Axitinib | 11 (4,4) | 10 (3,9) | 55 (12,9) | 87 (20,6) |
| Sunitinib | 13 (5,2) | 5 (2,0) | 87 (20,5) | 35 (8,3) |
| Pazopanib | 7 (2,8) | 6 (2,3) | 56 (13,2) | 19 (4,5) |
| Lenvatinib | 6 (2,4) | 0 | 7 (1,6) | 5 (1,2) |
| Sorafenib | 2 (0,8) | 4 (1,6) | 8 (1,9) | 5 (1,2) |
| Cabozantinib | 1 (0,4) | 19 (7,4) | 26 (6,1) | 23 (5,5) |
| Bevacizumab | *k. A.* | *k. A.* | 8 (1,9) | 7 (1,7) |

| Folgetherapie | CA209-9ER | | CA209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab +Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab +Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| Andere Präparate | 10 (4,0) | 8 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* |
| Everolimus | 5 (2,0) | 2 (0,8) | 24 (5,6) | 43 (10,2) |
| Antineo-plastische Prüfpräparate | 3 (1,2) | 4 (1,6) | 5 (1,2) | 19 (4,5) |
| BMS986179 | 1 (0,4) | 0 | *k. A.* | *k. A.* |
| Gimeracil/ Oteracil/ Tegafur | 1 (0,4) | 0 | *k. A.* | *k. A.* |
| Tegafur/Uracil | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Savolitinib | 0 | 1 (0,4) | *k. A.* | *k. A.* |
| Temsirolimus | 0 | 1 (0,4) | 2 (0,5) | 4 (0,9) |
| Nicht näher spezifiziert | 1 (0,4) | 1 (0,4) | *k. A.* | *k. A.* |
| Aflibercept | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Capecitabin | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 2 (0,5) |
| Cyclophos-phamid | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Doxorubicin | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 2 (0,5) |
| Doxorubicin liposomal | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 0 |
| Gemcitabin | *k. A.* | *k. A.* | 3 (0,7) | 4 (0,9) |
| Infliximab | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Vorinostat | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Radium-223 | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 0 |
| Andere Immuntherapie | *k. A.* | *k. A.* | 8 (1,9) | 12 (2,8) |
| Interferon | *k. A.* | *k. A.* | 5 (1,2) | 3 (0,7) |
| Interferon alfa | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 2 (0,5) |
| Interleukin | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 2 (0,5) |
| Immuntherapie-Prüfpräparat | *k. A.* | *k. A.* | 3 (0,7) | 6 (1,4) |
| Weitere Therapien | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Candesartan | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Cimetidin | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Mefloxicam | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (0,2) |
| Selenium | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 0 |

| Folgetherapie | CA209-9ER | | CA209-214 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab +Cabozantinib N = 249 | Sunitinib N = 256 | Nivolumab +Ipilimumab N = 425 | Sunitinib N = 422 |
| ALK/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 0 |
| Erlotinib | *k. A.* | *k. A.* | 1 (0,2) | 0 |

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

(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Tabelle 4-42: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 in Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

| Folgetherapie | CA209-9ER | | JAVELIN Renal 101 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab +Cabozantinib N = 61 | Sunitinib N = 68 | Avelumab +Axitinib N = 72 | Sunitinib N = 71 |
| Patienten mit Folgetherapien[(1)] | 14 (23,0) | 27 (39,7) | 24 (33,3) | 34 (47,9) |
| Nachfolgende Bestrahlung | 7 (11,5) | 7 (10,3) | *k. A.* | *k. A.* |
| kurativ | 1 (1,6) | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| palliativ | 5 (8,2) | 6 (8,8) | *k. A.* | *k. A.* |
| andere | 1 (1,6) | 0 | *k. A.* | *k. A.* |
| Nachfolgender chirurgischer Eingriff | 2 (3,3) | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nachfolgende systemische Therapie | 11 (18,0) | 24 (35,3) | *k. A.* | *k. A.* |
| Anti-CTLA-4-Antikörper | 0 | 3 (4,4) | *k. A.* | *k. A.* |
| Ipilimumab | 0 | 3 (4,4) | 1 (1,4) | 0 |
| Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörper | 1 (1,6) | 18 (26,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nivolumab | 1 (1,6) | 17 (25,0) | 3 (4,2) | 18 (25,4) |
| Pembrolizumab | 0 | 1 (1,5) | 0 | 0 |
| Atezolizumab | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 0 |
| Durvalumab | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (1,4) |

| Folgetherapie | CA209-9ER | | JAVELIN Renal 101 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab +Cabozantinib N = 61 | Sunitinib N = 68 | Avelumab +Axitinib N = 72 | Sunitinib N = 71 |
| Anti-CTLA-4-anti-PD-1-Kombination | 0 | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nivolumab +Ipilimumab | 0 | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| VEGF-gerichtete Therapie | 10 (16,4) | 9 (13,2) | *k. A.* | *k. A.* |
| Axitinib | 3 (4,9) | 4 (5,9) | 2 (2,8) | 1 (1,4) |
| Sunitinib | 3 (4,9) | 0 | 4 (5,6) | 5 (7,0) |
| Pazopanib | 3 (4,9) | 0 | 3 (4,2) | 0 |
| Lenvatinib | 2 (3,3) | 0 | 2 (2,8) | 3 (4,2) |
| Sorafenib | 1 (1,6) | 1 (1,5) | 0 | 1 (1,4) |
| Cabozantinib | 0 | 5 (7,4) | 12 (16,7) | 8 (11,3) |
| Tivozanib | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (1,4) |
| Bevacizumab | *k. A.* | *k. A.* | 1 (1,4) | 2 (2,8) |
| Andere Präparate | 3 (4,9) | 3 (4,4) | *k. A.* | *k. A.* |
| Everolimus | 3 (4,9) | 1 (1,5) | 5 (6,9) | 3 (4,2) |
| Antineoplastische Prüfpräparate | 0 | 1 (1,5) | 1 (1,4) [(2)] | 2 (2,8)[(2)] |
| Gimeracil/ Oteracil/ Tegafur | *k. A.* | *k. A.* | 1 (1,4) | 0 |
| Temsirolimus | 0 | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| Nicht näher spezifiziert | 0 | 1 (1,5) | *k. A.* | *k. A.* |
| Gemcitabin | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (1,4) |
| Interferon | *k. A.* | *k. A.* | 0 | 1 (1,4) |

Quelle: [28]

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

(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

(2) Prüfpräparat nicht näher bezeichnet.

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

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER**

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **HR[(2)] [95 %-KI]** | **p-Wert[(3)]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | |
| 323 | 86 (26,6) | 237 (73,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 328 | 116 (35,4) | 212 (64,6) | 29,47 [28,35; N.A.] | 0,659 [0,497; 0,873] | 0,0034 |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | |
| 249 | 71 (28,5) | 178 (71,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 256 | 101 (39,5) | 155 (60,5) | 29,47 [23,82; N.A.] | 0,616 [0,454; 0,834] | 0,0016 |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | |
| 61 | 23 (37,7) | 38 (62,3) | N.A. [21,36; N.A.] | 68 | 42 (61,8) | 26 (38,2) | 11,15 [6,83; 19,75] | 0,453 [0,271; 0,756] | 0,0019 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

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

(2) Cox-Modell, für Gesamtpopulation stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Region (USA/Kanada/West- und Nordeuropa vs. Rest der Welt) und PD-L1-Tumorstatus (≥ 1 % vs. < 1 % oder nicht bestimmbar).

(3) Log-rank Test, für Gesamtpopulation stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Region (USA/Kanada/West- und Nordeuropa vs. Rest der Welt) und PD-L1-Tumorstatus (≥ 1 % vs. < 1 % oder nicht bestimmbar).

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich in **CA209-9ER** sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulationen gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit intermediärem oder ungünstigem sowie ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib (Gesamtpopulation: HR = 0,659 [95 %-KI: 0,497; 0,873], p = 0,0034) (siehe Tabelle 4-43). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib um etwa 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil bzw. ungünstigem Risikoprofil war diese Verringerung des Sterberisikos mit etwa 38 % bzw. 55 % noch deutlicher.

Die mediane Überlebenszeit wurde unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib noch nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt für die Gesamtpopulation 29,47 Monate [95 %-KI: 28,35; N.A.].

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sind in Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-8 dargestellt.

Des Weiteren wurden Überlebensraten aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Dabei zeigt sich ebenfalls ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib, die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (siehe Tabelle 4-47). In der Gesamtpopulation liegt die 12-Monats-Überlebensrate bei 85,8 % vs. 75,7 % zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Bei den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil liegt die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 84,0 % vs. 71,5 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei 82,0 % vs. 48,5 %, jeweils zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib.

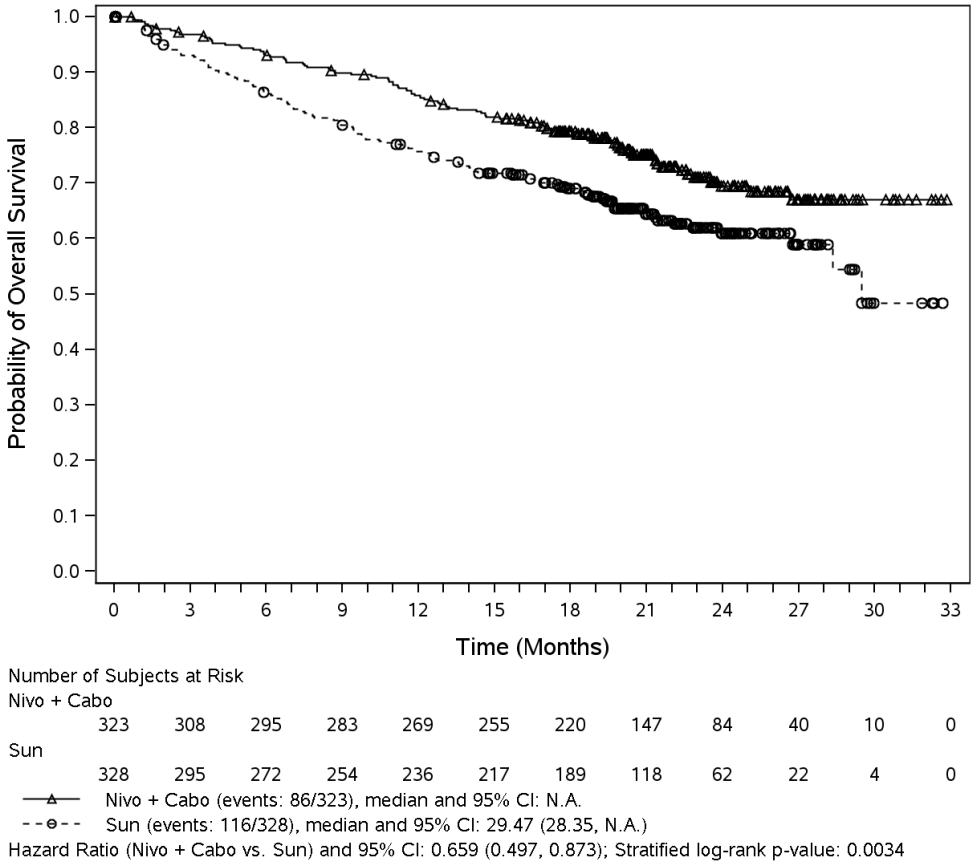



Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

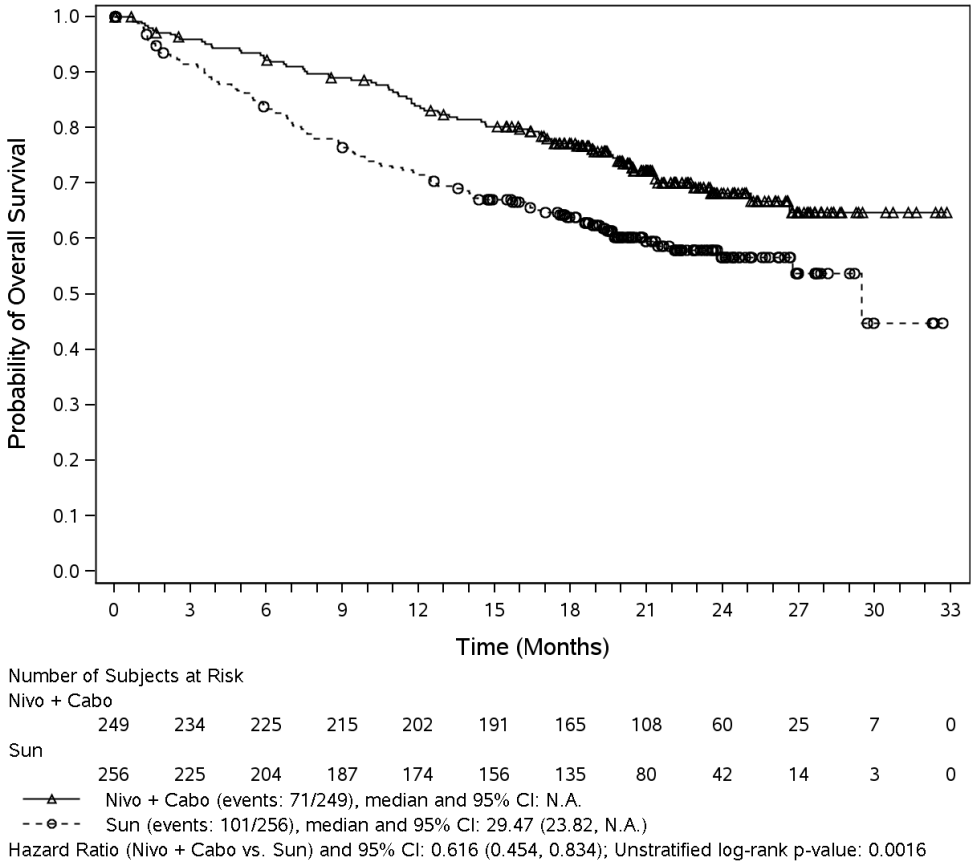



Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

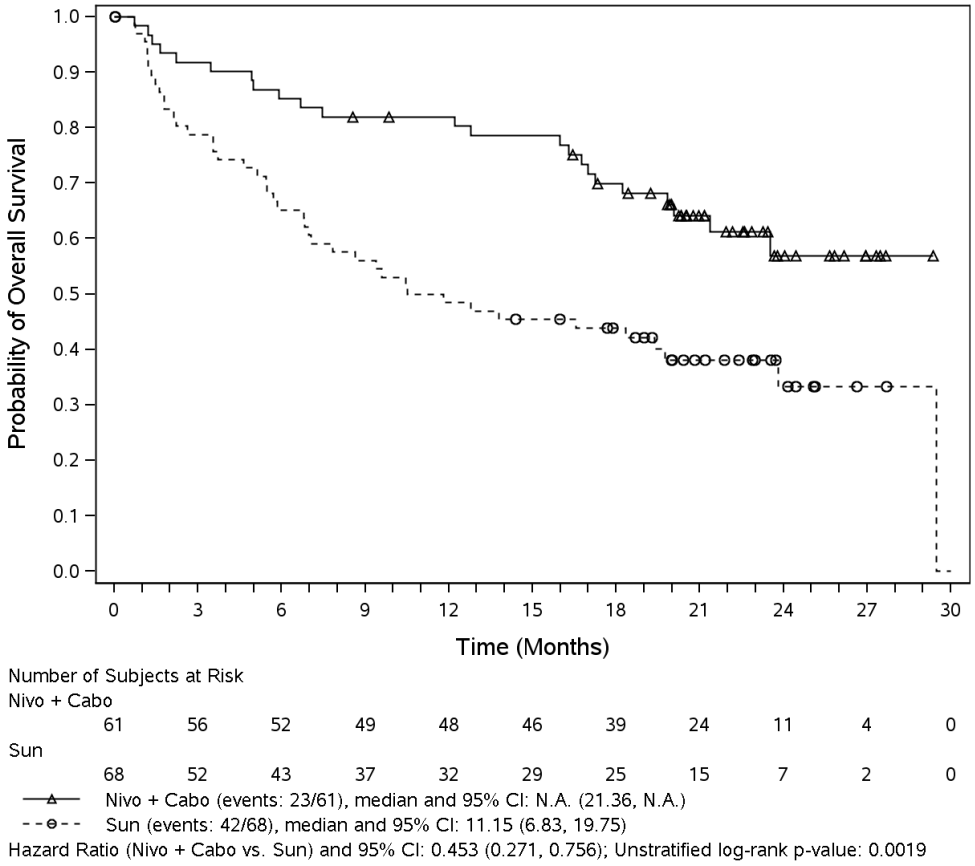



Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | |
| 432 | 84 (19,4) | 348 (80,6) | N.A. [25,2; N.A.] | 429 | 122 (28,4) | 307 (71,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,59 [0,45; 0,78] | < 0,001 |

Quelle: [27]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier.

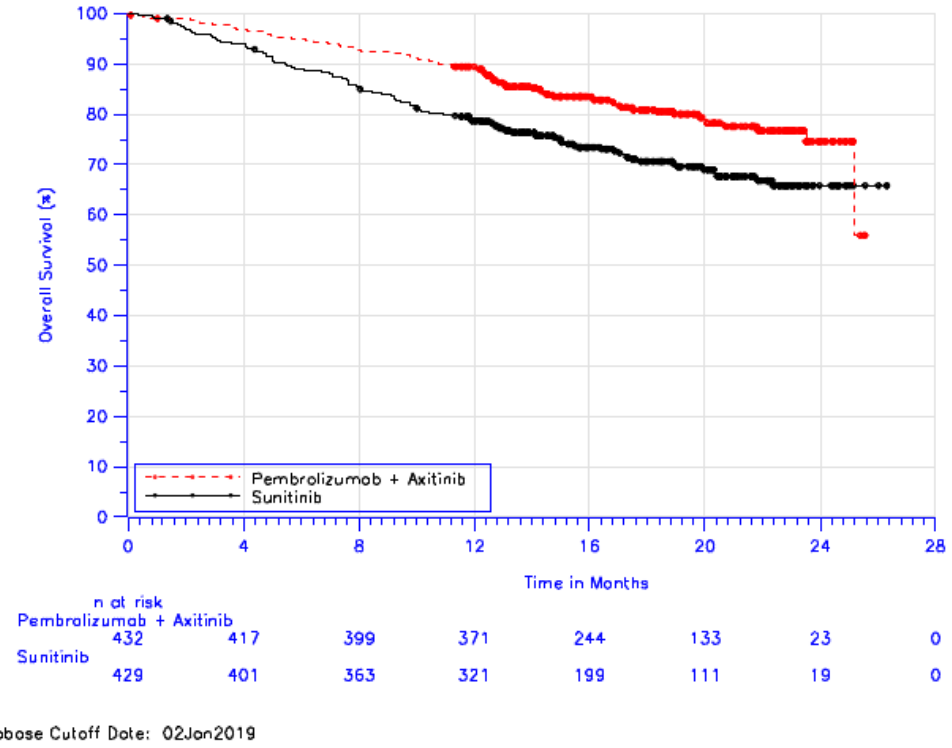
(2) Cox-Modell, stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt).

(3) Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich in **KEYNOTE-426** für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,45; 0,78], p < 0,001) (siehe Tabelle 4-44). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib um etwa 41 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit wurde in der Pembrolizumab+Axitinib-Gruppe und der Sunitinib-Gruppe noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-9 dargestellt.




Quelle: [27]

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | |
| 425 | 140 (32,9) | 285 (67,1) | N.A. [28,16; N.A.] | 422 | 188 (44,5) | 234 (55,5) | 25,95 [22,08; N.A.] | 0,655 [0,526; 0,816] | 0,0001 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell

(3) Log-rank Test

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich in **CA209-214** sowohl für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,655 [95 %-KI: 0,526; 0,816], p = 0,0001) (siehe Tabelle 4-45). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab um etwa 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit wurde unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab noch nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 25,95 Monate [95 %-KI: 22,08; N.A.].

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-10 dargestellt.

Des Weiteren wurden Überlebensraten aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Dabei zeigt sich ebenfalls ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib, die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (siehe Tabelle 4-47). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 80,1 % vs. 72,1 % zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

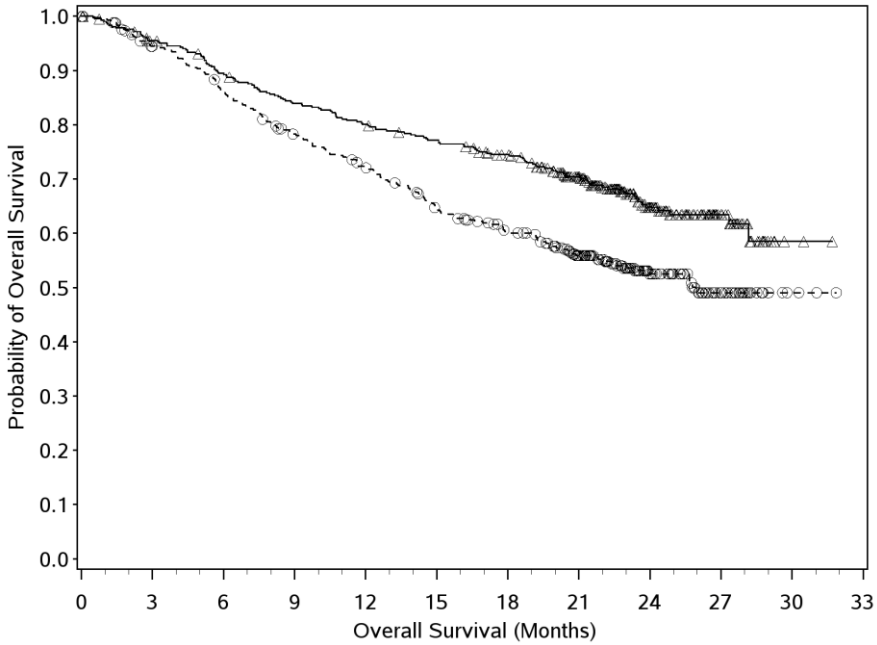



Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **HR[(2)] [95 %-KI]** | **p-Wert[(3)]** |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | |
| 72 | 33 (45,8) | 39 (54,2) | 21,2 [14,7; 26,3] | 71 | 45 (63,4) | 26 (36,6) | 11,0 [7,8; 16,5] | 0,57 [0,36; 0,89] | 0,0133 |

Quelle: [28]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Cox-Modell

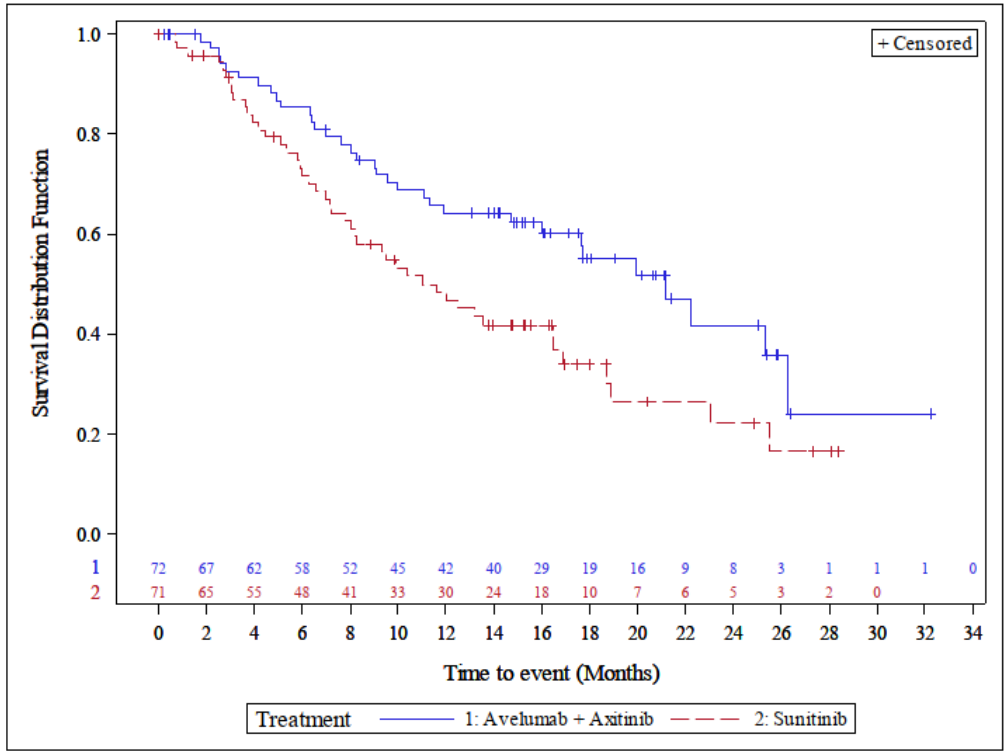
(3) Log-rank Test

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich in **JAVELIN Renal 101** für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,57 [95 %-KI: 0,36; 0,89], p = 0,0133) (siehe Tabelle 4-46). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Avelumab in Kombination mit Axitinib um etwa 43 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit unter Avelumab in Kombination mit Axitinib beträgt 21,2 Monate [95 %-KI: 14,7; 26,3]. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 11,0 Monate [95 %-KI: 7,8; 16,5]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um etwa 10 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

Des Weiteren wurden 12-Monats-Überlebensraten aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Dabei zeigt sich ebenfalls ein Vorteil von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-47). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 64,2 % vs. 48,4 % zugunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib.




Quelle: [28]

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

### Kaplan-Meier-Überlebensraten

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Überlebenswahrscheinlichkeit (%) [95 %-KI]** | **CA209-9ER** | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | |
|---|---|---|---|---|
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | |
| **Erhebungszeitpunkt** | **Nivolumab+Cabozantinib N = 323** | **Sunitinib N = 328** | **Pembrolizumab+Axitinib** | **Sunitinib** |
| 6 Monate | 93,1 [89,7; 95,4] | 86,2 [81,8; 89,5] | *k. A.* | *k. A.* |
| 9 Monate | 89,9 [86,0; 92,8] | 80,5 [75,6; 84,4] | *k. A.* | *k. A.* |
| 12 Monate | 85,8 [81,4; 89,2] | 75,7 [70,5; 80,0] | *k. A.* | *k. A.* |
| 15 Monate | 81,9 [77,2; 85,8] | 71,8 [66,5; 76,4] | *k. A.* | *k. A.* |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | |
| **Erhebungszeitpunkt** | **Nivolumab+Cabozantinib N = 249** | **Sunitinib N = 256** | **Nivolumab+Ipilimumab N = 425** | **Sunitinib N = 422** |
| 6 Monate | 92,2 [88,1; 95,0] | 83,4 [78,1; 87,5] | 89,5 [86,1; 92,1] | 86,2 [82,4; 89,1] |
| 9 Monate | 88,9 [84,3; 92,3] | 76,4 [70,6; 81,3] | 83,9 [80,1; 87,1] | 78,3 [74,0; 82,0] |
| 12 Monate | 84,0 [78,8; 88,0] | 71,5 [65,4; 76,7] | 80,1 [75,9; 83,6] | 72,1 [67,4; 76,2] |
| 15 Monate | 80,2 [74,6; 84,7] | 67,0 [60,7; 72,5] | *k. A.* | *k. A.* |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | |
| **Erhebungszeitpunkt** | **Nivolumab+Cabozantinib N = 61** | **Sunitinib N = 68** | **Avelumab+Axitinib N = 72** | **Sunitinib N = 71** |
| 6 Monate | 85,2 [73,6; 92,0] | 65,2 [52,4; 75,3] | *k. A.* | *k. A.* |
| 9 Monate | 82,0 [69,8; 89,6] | 56,1 [43,3; 67,0] | *k. A.* | *k. A.* |
| 12 Monate | 82,0 [69,8; 89,6] | 48,5 [36,0; 59,8] | 64,2 [51,5; 74,4] | 48,4 [35,8; 59,8] |
| 15 Monate | 78,6 [65,9; 86,9] | 45,5 [33,2; 56,9] | *k. A.* | *k. A.* |

| Überlebenswahrscheinlichkeit (%) [95 %-KI] | CA209-9ER | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie |
|---|---|---|
| Quelle: [28]<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten | | |

**Zusatzanalysen zum Gesamtüberleben aus CA209-9ER**

***Zusatzanalyse 1 zum Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Für das PFS zeigt sich in **CA209-9ER** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation (HR = 0,566 [95 %-KI: 0,465; 0,688], p < 0,0001) (siehe Tabelle 4-48). Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib um etwa 43 % gegenüber Sunitinib gesenkt wird. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 16,1 Monate unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib [95 %-KI: 12,29; 19,32] und 8,31 Monate unter Sunitinib [95 %-KI: 6,97; 9,69]. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der Gesamtpopulation ist in Abbildung 4-12 dargestellt.

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben bestätigen somit die positiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Tabelle 4-48: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben – Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) aus CA209-9ER

| Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | |
| 323 | 190 (58,8) | 133 (41,2) | 16,10 [12,29; 19,32] | 328 | 230 (70,1) | 98 (29,9) | 8,31 [6,97; 9,69] | 0,566 [0,465; 0,688] | < 0,0001 |

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IRT: *Interactive Response Technology*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1-2, 3-6), Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) und PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 %, nicht bestimmbar) gemäß IRT-System.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1-2, 3-6), Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) und PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 %, nicht bestimmbar) gemäß IRT-System.

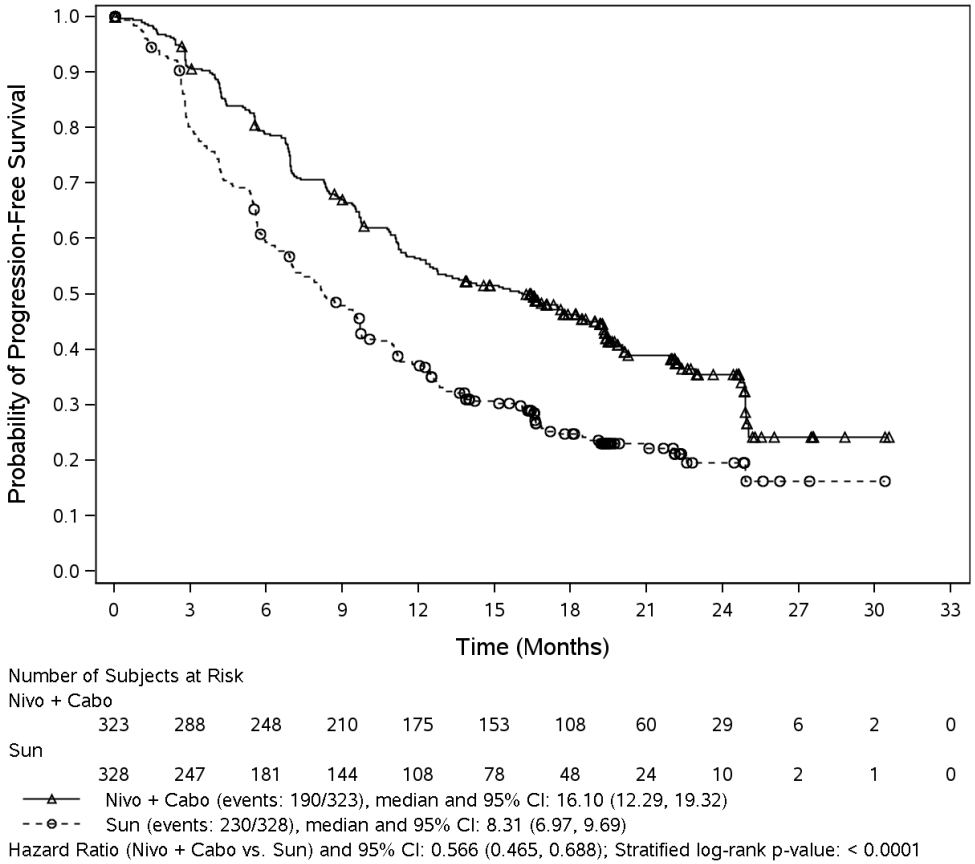



Abbildung 4-12: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben (PFS) aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

***Zusatzanalyse 2 zum Gesamtüberleben: Ergebnisse zum Tumoransprechen***

In **CA209-9ER** liegt die ORR in der Gesamtpopulation mit 54,8 % unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib fast doppelt so hoch wie unter Sunitinib mit 28,4 %. Dies entspricht einer Differenz der ORR von 26,6 % [95 %-KI: 19,5; 33,6]. 9,3 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigen ein komplettes Ansprechen gegenüber 4,3 % der Patienten in der Sunitinib-Gruppe. 88,2 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib erreichen eine Kontrolle der Erkrankung (gemessen mittels Krankheitskontrollrate (DCR), d. h. Anteil der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen sowie stabiler Erkrankung), unter Sunitinib liegt die DCR bei 69,8 % (siehe Tabelle 4-49).

Bezüglich der Dauer des objektiven Ansprechens liegt in **CA209-9ER** in der Gesamtpopulation für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib der Median bei 21,65 Monaten [95 %-KI: 17,31; N.A.]. Für Sunitinib liegt die mediane Dauer des objektiven Ansprechens bei 12,68 Monaten [95 %-KI: 9,56; 20,73] (siehe Tabelle 4-50).

Tabelle 4-49: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben – Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| | **CA209-9ER** | |
|---|---|---|
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | |
| | **Nivolumab+Cabozantinib N = 323** | **Sunitinib N = 328** |
| **Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(1)]:** | | |
| Komplettes Ansprechen (CR) | 30 (9,3) | 14 (4,3) |
| Partielles Ansprechen (PR) | 147 (45,5) | 79 (24,1) |
| Stabile Erkrankung (SD) | 108 (33,4) | 136 (41,5) |
| Progression (PD) | 20 (6,2) | 45 (13,7) |
| Nicht bestimmbar | 18 (5,6) | 53 (16,2) |
| Nicht dokumentiert | 0 | 1 (0,3) |
| **Krankheitskontrollrate (DCR)[(2)]** | 285/323 (88,2) | 229/328 (69,8) |
| **Objektive Ansprechrate (ORR)[(3)]** | 177/323 (54,8) | 93/328 (28,4) |

| | CA209-9ER | |
|---|---|---|
| [95 %-KI][4] | [49,2; 60,3] | [23,5; 33,6] |
| Differenz der ORR<br>[95 %-KI] | 26,6 %[5]<br>[19,5; 33,6] | |

BOR: Bestes Ansprechen insgesamt; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der randomisierten Patienten; ORR: objektive Ansprechrate; PD: Progression; PR: partielles Ansprechen; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; SD: stabile Erkrankung

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

(2) Krankheitskontrollrate (DCR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR) sowie stabiler Erkrankung (SD)

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

(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(5) Adjustierte Differenz der ORR (Nivolumab+Cabozantinib – Sunitinib) nach DerSimonian-Laird-Methode, stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (0, 1–2, 3–6), Region (USA/Kanada/West- und Nordeuropa, Rest der Welt) und PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder nicht bestimmbar).

Tabelle 4-50: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| | CA209-9ER | |
|---|---|---|
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | |
| | **Nivolumab+Cabozantinib**<br>**N = 177** | **Sunitinib**<br>**N = 93** |
| **Dauer des objektiven Ansprechens[1]** | | |
| Min; Max | 1,4[2]; 27,5[2] | 1,4[2]; 23,3[2] |
| Median [95 %-KI][3] | 21,65 [17,31; N.A.] | 12,68 [9,56; 20,73] |
| Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%) | 67/177 (37,9) | 41/93 (44,1) |

| | CA209-9ER | |
|---|---|---|
| **Zeit bis zum objektiven Ansprechen(1)** | | |
| Mittelwert | 3,53 | 5,72 |
| Median | 2,83 | 4,21 |
| Min; Max | 1,0; 11,0 | 1,7; 20,2 |
| Standardabweichung | 1,56 | 3,68 |

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten mit objektivem Ansprechen; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; ORR: objektive Ansprechrate; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

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

(2) Zensierte Beobachtung

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

*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 4-51: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Indirekte Vergleiche

| **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | |
| 86/323 (26,6) | 116/328 (35,4) | 0,659 [0,497; 0,873], 0,0034 | 84/432 (19,4) | 122/429 (28,4) | 0,59 [0,45; 0,78], < 0,001 | 1,117 [0,753; 1,656] | 0,5819 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | |
| 71/249 (28,5) | 101/256 (39,5) | 0,616 [0,454; 0,834], 0,0016 | 140/425 (32,9) | 188/422 (44,5) | 0,655 [0,526; 0,816], 0,0001 | 0,940 [0,646; 1,368] | 0,7484 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | |
| 23/61 (37,7) | 42/68 (61,8) | 0,453 [0,271; 0,756], 0,0019 | 33/72 (45,8) | 45/71 (63,4) | 0,57 [0,36; 0,89], 0,0133 | 0,795 [0,401; 1,575] | 0,5104 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich in den dargestellten indirekten Vergleichen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen (Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil: HR = 1,117 [95 %-KI: 0,753; 1,656], p = 0,5819; Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,940 [95 %-KI: 0,646; 1,368], p = 0,7484; Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+ Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,795 [95 %-KI: 0,401; 1,575], p = 0,5104; siehe Tabelle 4-51).

Da für die betrachteten indirekten Vergleiche jeweils nur eine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verfügbar sind, waren keine Meta-Analysen möglich. Ebenso ist eine Prüfung auf Konsistenz mit direkt vergleichenden Studien mangels Verfügbarkeit nicht möglich.

Zur Vergleichbarkeit der jeweils herangezogenen Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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 Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CA209-9ER | Der FKSI-DRS ist Bestandteil des FKSI-19 und setzt sich aus neun Fragen zu spezifischen Symptomen von Patienten mit Nierenkrebs zusammen (Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber, Hämaturie). Die Patienten beantworten die Fragen durch Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)).<br>Ein FKSI-Fragebogen wurde ausgewertet, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase im Nivolumab+Cabozantinib-Arm alle zwei Wochen und im Sunitinib-Arm alle sechs Wochen. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die gemeinsamen Erhebungspunkte, d. h. alle sechs Wochen, mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen.<br>Die Änderung krankheitsbedingter Symptome wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der krankheitsbedingten Symptome auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, definiert als Verringerung um mindestens 3 bzw. 2 Punkte (validierte MID) (siehe Tabelle 4-55)<br>Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 3 bzw. 2 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert.<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-DRS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-42) |
| KEYNOTE-426 | Der FKSI-DRS ist Bestandteil des FKSI-15 und setzt sich aus neun Fragen zu spezifischen Symptomen von Patienten mit Nierenkrebs zusammen (Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber, Hämaturie). Die Patienten beantworten die Fragen durch Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)).<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase bis Woche 24 im Pembrolizumab+ Axitinib-Arm alle drei Wochen und im Sunitinib-Arm in einem 4-Wochen/2-Wochen-Rhythmus entsprechend des Behandlungsschemas. Nach Woche 24 erfolgte die Erhebung in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 und danach alle 12 Wochen bis zum Therapieabbruch und einem Safety-Follow-up 30 Tage nach Behandlungsende.<br>Die Änderung krankheitsbedingter Symptome wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz berichtet, wenn die mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht hat.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung der krankheitsbedingten Symptome auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-DRS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-43) |
| CA209-214 | Der FKSI-DRS ist Bestandteil des FKSI-19 und setzt sich aus neun Fragen zu spezifischen Symptomen von Patienten mit Nierenkrebs zusammen (Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber, Hämaturie). Die Patienten beantworten die Fragen durch Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)).<br>Ein FKSI-Fragebogen wurde ausgewertet, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase in beiden Behandlungsarmen in den ersten beiden Sechswochen-Zyklen alle drei Wochen und anschließend in einem 4-Wochen/ 2-Wochen-Rhythmus. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die Erhebungspunkte alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen, um eine analoge Erhebung zur Studie CA209-9ER zu gewährleisten.<br>Die Änderung krankheitsbedingter Symptome wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung der krankheitsbedingten Symptome auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-DRS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-44) |
| JAVELIN Renal 101 | Der FKSI-DRS ist Bestandteil des FKSI-19 und setzt sich aus neun Fragen zu spezifischen Symptomen von Patienten mit Nierenkrebs zusammen (Energiemangel, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber, Hämaturie). Die Patienten beantworten die Fragen durch Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)).<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus, d. h. jeweils vor der dritten Anwendung mit Avelumab bzw. nach der zweiwöchigen Behandlungspause und vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Sunitinib.<br>Die Änderung krankheitsbedingter Symptome wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz berichtet.<br>Die Analyse bezieht alle auswertbaren randomisierten Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung der krankheitsbedingten Symptome auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-DRS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-45) |
| Quellen: [27, 28]<br>FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; SMD: Standardisierte mittlere Differenz | |

*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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| KEYNOTE-426 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| CA209-214 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| JAVELIN Renal 101 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential aller Studien wurden auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen pro Studie wurden bis Woche 79 überwiegend Rücklaufquoten von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lag in CA209-9ER die Rücklaufquote im Sunitinib-Arm bereits nach Woche 37 größtenteils < 70 %. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FKSI-19-Fragebogens, auf dem die Auswertung des FKSI-DRS beruht, sind in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4 in Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-77 dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 323 | 288 | 30,37 (5,159) | 0,76 (0,194) | 328 | 270 | 30,37 (4,955) | -0,57 (0,223) | 1,33 [0,84; 1,83], < 0,0001 | 0,45 [0,28; 0,61] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 246 | 219 | 29,96 (5,320) | 1,30 (0,233) | 256 | 205 | 30,02 (5,107) | -0,45 (0,268) | 1,75 [1,17; 2,33], < 0,0001 | 0,58 [0,38; 0,77] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 61 | 49 | 26,79 (6,424) | 1,77 (0,419) | 68 | 49 | 27,41 (5,541) | -1,47 (0,515) | 3,24 [1,97; 4,50], < 0,0001 | 1,01 [0,59; 1,43] |

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten (d. h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score, Region und PD-L1-Status – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS aus **CA209-9ER** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-54). In der Gesamtpopulation liegt das 95 %-KI zu Hedges' g vollständig außerhalb des Werts von 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen wird (SMD = 0,45 [95 %-KI: 0,28; 0,61]). Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (SMD = 0,58 [95 %-KI: 0,38; 0,77]) und die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (SMD = 1,01 [95 %-KI: 0,59; 1,43]) liegt das 95 %-KI zu Hedges' g ebenfalls vollständig außerhalb des Werts von 0,2. Daher wird auch für die Teilpopulationen von einem klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ausgegangen.

***Zusatzanalyse für CA209-9ER zu krankheitsbedingten Symptomen***

Tabelle 4-55: Zusatzanalyse 1 zu krankheitsbedingten Symptomen – Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-9ER

| Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]** | **HR[2] [95 %-KI]** | **p-Wert[2]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | |
| *Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 3 Punkte* | | | | | | | | | |
| 323 | 60 (18,6) | 263 (81,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 328 | 72 (21,9) | 256 (78,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,58 [0,41; 0,83] | 0,0026 |
| *Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte* | | | | | | | | | |
| 323 | 79 (24,5) | 244 (75,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 328 | 96 (29,3) | 232 (70,7) | 23,72 [19,38; N.A.] | 0,59 [0,43; 0,80] | 0,0006 |

| Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **HR[(2)] [95 %-KI]** | **p-Wert[(2)]** |

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IRT: *Interactive Response Technology*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 3 bzw. 2 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert.

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1-2, 3-6), Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) und PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 %, nicht bestimmbar) gemäß IRT-System. Ein HR < 1 entspricht einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

In der Zusatzanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-DRS um 2 bzw. 3 Punkte zeigt sich für die Gesamtpopulation bei beiden MID ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-55). Diese Analyse bestätigt somit den positiven Effekt von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf die krankheits-bedingten Symptome, der sich auch in den Ergebnissen der MMRM-Analyse zeigt.

Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FKSI-DRS sind in Anhang 4-H in Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-41 dargestellt.

**Hauptanalyse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426**

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 428 | 397 | 31,5 (4,19) | -1,2 (0,17) | 423 | 386 | 31,5 (4,16) | -1,2 (0,18) | 0,00 [-0,40; 0,40] 0,990 | *k. A.* |

Quelle: [27]

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe und Region als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. In die Analyse gehen nur Patienten mit mindestens einer Erhebung der der krankheitsbedingten Symptome mit ein. Berücksichtigt werden alle Erhebungszeitpunkte pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, positive Effektschätzer einem Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS aus KEYNOTE-426 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum (siehe Tabelle 4-56). Für Patienten mit jeglichem Risikoprofil liegt somit hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 425 | 361 | 30,93 (4,267) | 0,86 (0,193) | 422 | 359 | 30,62 (4,865) | -0,33 (0,221) | 1,18 [0,69; 1,67] < 0,0001 | 0,35 [0,21; 0,50] |

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

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS aus CA209-214 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-57). Das 95 %-KI zu Hedges’ g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen wird (SMD = 0,35 [95 %-KI: 0,21; 0,50]). Es liegt somit für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS ein klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor.

**Hauptanalyse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-DRS | 72 | 61 | 27,1 (5,38) | 2,15 [1,17; 3,12] | 71 | 50 | 26,6 (5,24) | 0,05 [-1,28; 1,39] | 2,09 [0,45; 3,74] 0,0138 | 0,49 [0,11; 0,87] |

Quelle: [28]

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

(1) MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte des FKSI-DRS-Gesamtscores sowie Behandlung und Erhebungszeitpunkt sowie den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie der Erhebungszeitpunkt werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. In der Analyse werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen, d. h. alle sechs Wochen, berücksichtigt. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, positive Effektschätzer einem Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS aus JAVELIN Renal 101 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-58). Das 95 %-KI zu Hedges’ g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegt somit hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib vor.

*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 4-59: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS – Indirekte Vergleiche

| RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **SMD als Hedges' g [95 %-KI]** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | |
| 288/323 | 270/328 | 1,33 [0,84; 1,83], < 0,0001 | 397/428 | 386/423 | 0,00 [-0,40; 0,40], 0,990 | 1,33 [0,69; 1,97], < 0,0001 | 0,32 [0,16; 0,47] |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | |
| 219/246 | 205/256 | 1,75 [1,17; 2,33], < 0,0001 | 361/425 | 359/422 | 1,18 [0,69; 1,67], < 0,0001 | 0,57 [-0,19; 1,33], 0,1412 | 0,13 [-0,04; 0,29] |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | |
| 49/61 | 49/68 | 3,24 [1,97; 4,50], < 0,0001 | 61/72 | 50/71 | 2,09 [0,45; 3,74], 0,0138 | 1,15 [-0,93; 3,22], 0,2774 | 0,21 [-0,17; 0,58] |

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM-Modell. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bezüglich des Endpunkts krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich für die Gesamtpopulation im dargestellten indirekten Vergleich mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (siehe Tabelle 4-59). Das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Da für die betrachteten indirekten Vergleiche jeweils nur eine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verfügbar sind, waren keine Meta-Analysen möglich. Ebenso ist eine Prüfung auf Konsistenz mit direkt vergleichenden Studien mangels Verfügbarkeit nicht möglich.

Zur Vergleichbarkeit der jeweils herangezogenen Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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.

#### 4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CA209-9ER | Dieser Endpunkt wurde durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase im Nivolumab+Cabozantinib-Arm alle zwei Wochen und im Sunitinib-Arm alle sechs Wochen. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die gemeinsamen Erhebungspunkte, d. h. alle sechs Wochen, mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen.<br>Die Änderung des Gesundheitszustandes wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Gesundheitszustands auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands, definiert als Verringerung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte (siehe Tabelle 4-67)<br>Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert.<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des EQ-5D-VAS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-48) |
| KEYNOTE-426 | Dieser Endpunkt wurde durch die VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase bis Woche 24 im Pembrolizumab+Axitinib-Arm alle drei Wochen und im Sunitinib-Arm in einem 4-Wochen/2-Wochen-Rhythmus entsprechend des Behandlungsschemas. Nach Woche 24 erfolgte die Erhebung in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 und danach alle 12 Wochen bis zum Therapieabbruch und einem Safety-Follow-up 30 Tage nach Behandlungsende.<br>Die Änderung des Gesundheitszustandes wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt, wenn die mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht hat.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung des Gesundheitszustands auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des EQ-5D-VAS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-49) |
| CA209-214 | Dieser Endpunkt wurde durch die VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase in beiden Behandlungsarmen in den ersten beiden Sechswochen-Zyklen alle drei Wochen und anschließend in einem 4-Wochen/2-Wochen-Rhythmus. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die Erhebungspunkte alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen, um eine analoge Erhebung zur Studie CA209-9ER zu gewährleisten.<br>Die Änderung des Gesundheitszustandes wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung des Gesundheitszustands auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des EQ-5D-VAS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-50) |
| JAVELIN Renal 101 | Dieser Endpunkt wurde durch die VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus, d. h. jeweils vor der dritten Anwendung mit Avelumab bzw. nach der zweiwöchigen Behandlungspause und vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Sunitinib.<br>Die Änderung des Gesundheitszustandes wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Die Analyse bezieht alle auswertbaren randomisierten Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung des Gesundheitszustands auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des EQ-5D-VAS (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-51) |
| Quellen: [27, 28]<br>EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala | |

*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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| KEYNOTE-426 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| CA209-214 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| JAVELIN Renal 101 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential aller Studien wurden auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen pro Studie wurden bis mindestens Woche 78 Rücklaufquoten von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lag die Rücklaufquote im Sunitinib-Arm der Studie CA209-9ER bereits ab Woche 49 größtenteils < 70 %. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die

subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D-Fragebogens sind in Tabelle 4-62 bis Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-62: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9ER

| **Rücklaufquote EQ-5D** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil (Gesamtpopulation)* | | | | |
| N | 323 | | 328 | |
| Studienbeginn | 323 | 301 (93,2) | 328 | 311 (94,8) |
| Woche 7 | 315 | 277 (87,9) | 302 | 269 (89,1) |
| Woche 13 | 303 | 260 (85,8) | 275 | 228 (82,9) |
| Woche 19 | 294 | 249 (84,7) | 232 | 205 (88,4) |
| Woche 25 | 283 | 246 (86,9) | 216 | 186 (86,1) |
| Woche 31 | 268 | 231 (86,2) | 199 | 168 (84,4) |
| Woche 37 | 258 | 210 (81,4) | 179 | 152 (84,9) |
| Woche 43 | 242 | 207 (85,5) | 167 | 148 (88,6) |
| Woche 49 | 221 | 190 (86,0) | 151 | 123 (81,5) |
| Woche 55 | 212 | 178 (84,0) | 137 | 120 (87,6) |
| Woche 61 | 208 | 186 (89,4) | 124 | 103 (83,1) |
| Woche 67 | 198 | 182 (91,9) | 116 | 90 (77,6) |
| Woche 73 | 190 | 153 (80,5) | 106 | 85 (80,2) |
| Woche 79 | 180 | 139 (77,2) | 97 | 75 (77,3) |
| Woche 85 | 159 | 121 (76,1) | 86 | 64 (74,4) |
| Woche 91 | 130 | 98 (75,4) | 70 | 46 (65,7) |
| Woche 97 | 106 | 83 (78,3) | 48 | 30 (62,5) |
| Woche 103 | 82 | 63 (76,8) | 37 | 27 (73,0) |
| Woche 109 | 55 | 37 (67,3) | 27 | 14 (51,9) |
| Woche 115 | 37 | 24 (64,9) | 16 | 12 (75,0) |
| Woche 121 | 23 | 18 (78,3) | 10 | 6 (60,0) |
| Woche 127 | 10 | 4 (40,0) | 5 | 4 (80,0) |

| Rücklaufquote EQ-5D | Nivolumab+Cabozantinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| Woche 139 | 5 | 2 (40,0) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 1 | 153 | 61 (39,9) | 216 | 97 (44,9) |
| Follow-up 2 | 110 | 35 (31,8) | 187 | 61 (32,6) |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | |
| N | 249 | | 256 | |
| Studienbeginn | 249 | 230 (92,4) | 256 | 242 (94,5) |
| Woche 7 | 241 | 208 (86,3) | 231 | 204 (88,3) |
| Woche 13 | 231 | 198 (85,7) | 212 | 174 (82,1) |
| Woche 19 | 225 | 190 (84,4) | 172 | 152 (88,4) |
| Woche 25 | 216 | 185 (85,6) | 158 | 135 (85,4) |
| Woche 31 | 203 | 174 (85,7) | 145 | 125 (86,2) |
| Woche 37 | 195 | 159 (81,5) | 129 | 106 (82,2) |
| Woche 43 | 181 | 151 (83,4) | 120 | 105 (87,5) |
| Woche 49 | 161 | 134 (83,2) | 108 | 85 (78,7) |
| Woche 55 | 155 | 128 (82,6) | 97 | 82 (84,5) |
| Woche 61 | 152 | 136 (89,5) | 87 | 72 (82,8) |
| Woche 67 | 147 | 135 (91,8) | 81 | 59 (72,8) |
| Woche 73 | 142 | 116 (81,7) | 72 | 57 (79,2) |
| Woche 79 | 134 | 105 (78,4) | 65 | 50 (76,9) |
| Woche 85 | 119 | 91 (76,5) | 58 | 43 (74,1) |
| Woche 91 | 98 | 71 (72,4) | 47 | 29 (61,7) |
| Woche 97 | 79 | 60 (75,9) | 31 | 19 (61,3) |
| Woche 103 | 60 | 46 (76,7) | 24 | 17 (70,8) |
| Woche 109 | 38 | 25 (65,8) | 16 | 9 (56,3) |
| Woche 115 | 25 | 16 (64,0) | 10 | 7 (70,0) |
| Woche 121 | 13 | 10 (76,9) | 7 | 5 (71,4) |
| Woche 127 | 7 | 2 (28,6) | 4 | 3 (75,0) |
| Woche 133 | 5 | 2 (40,0) | 3 | 2 (66,7) |
| Woche 139 | 4 | 1 (25,0) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 1 | 120 | 53 (44,2) | 173 | 80 (46,2) |
| Follow-up 2 | 88 | 33 (37,5) | 146 | 49 (33,6) |

| Rücklaufquote EQ-5D | Nivolumab+Cabozantinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | |
| N | 61 | | 68 | |
| Studienbeginn | 61 | 55 (90,2) | 68 | 64 (94,1) |
| Woche 7 | 55 | 44 (80,0) | 57 | 47 (82,5) |
| Woche 13 | 54 | 48 (88,9) | 48 | 40 (83,3) |
| Woche 19 | 51 | 45 (88,2) | 32 | 26 (81,3) |
| Woche 25 | 48 | 41 (85,4) | 27 | 21 (77,8) |
| Woche 31 | 45 | 36 (80,0) | 22 | 16 (72,7) |
| Woche 37 | 43 | 38 (88,4) | 20 | 15 (75,0) |
| Woche 43 | 39 | 34 (87,2) | 19 | 14 (73,7) |
| Woche 49 | 36 | 32 (88,9) | 15 | 9 (60,0) |
| Woche 55 | 34 | 27 (79,4) | 16 | 11 (68,8) |
| Woche 61 | 33 | 26 (78,8) | 12 | 9 (75,0) |
| Woche 67 | 30 | 28 (93,3) | 12 | 6 (50,0) |
| Woche 73 | 29 | 23 (79,3) | 8 | 5 (62,5) |
| Woche 79 | 25 | 20 (80,0) | 8 | 4 (50,0) |
| Woche 85 | 23 | 16 (69,6) | 8 | 3 (37,5) |
| Woche 91 | 17 | 14 (82,4) | 6 | 2 (33,3) |
| Woche 97 | 15 | 10 (66,7) | 4 | 1 (25,0) |
| Woche 103 | 11 | 7 (63,6) | 3 | 1 (33,3) |
| Woche 109 | 6 | 2 (33,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Woche 115 | 4 | 3 (75,0) | 1 | 0 |
| Woche 121 | 2 | 2 (100) | 1 | 0 |
| Woche 127 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Woche 133 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Woche 139 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Follow-up 1 | 33 | 13 (39,4) | 46 | 19 (41,3) |
| Follow-up 2 | 23 | 10 (43,5) | 33 | 13 (39,4) |

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-63: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in KEYNOTE-426

| **Rücklaufquote EQ-5D** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | |
| N | 428 | | 421 | |
| Studienbeginn | 428 | 394 (92,1) | 420 | 405 (96,4) |
| Woche 3/4 | 421 | 395 (93,8) | 385 | 350 (90,9) |
| Woche 6 | 406 | 376 (92,6) | 396 | 360 (90,9) |
| Woche 9/10 | 398 | 360 (90,5) | 351 | 317 (90,3) |
| Woche 12 | 382 | 344 (90,1) | 368 | 326 (88,6) |
| Woche 15/16 | 374 | 333 (89,0) | 325 | 285 (87,7) |
| Woche 18 | 367 | 330 (89,9) | 324 | 289 (89,2) |
| Woche 21/22 | 350 | 316 (90,3) | 275 | 243 (88,4) |
| Woche 24 | 357 | 317 (88,8) | 298 | 258 (86,6) |
| Woche 30 | 341 | 294 (86,2) | 280 | 251 (89,6) |
| Woche 36 | 314 | 270 (86,0) | 254 | 231 (90,9) |
| Woche 42 | 308 | 256 (83,1) | 232 | 208 (89,7) |
| Woche 48 | 298 | 245 (82,2) | 221 | 191 (86,4) |
| Woche 54 | 266 | 229 (86,1) | 189 | 162 (85,7) |
| Woche 61 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 66 | 219 | 164 (74,9) | 141 | 121 (85,8) |
| Woche 73 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 78 | 152 | 110 (72,4) | 98 | 78 (79,6) |
| Woche 85 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 90 | 90 | 56 (62,2) | 60 | 44 (73,3) |
| Woche 97 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 102 | 37 | 8 (21,6) | 18 | 11 (61,1) |

Quelle: [27]

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-64: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214

| **Rücklaufquote EQ-5D** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | |
| N | 425 | | 422 | |
| Studienbeginn | 425 | 415 (97,65) | 422 | 403 (95,50) |
| Woche 7 | 372 | 339 (91,13) | 377 | 357 (94,69) |
| Woche 13 | 300 | 266 (88,67) | 310 | 293 (94,52) |
| Woche 19 | 267 | 232 (86,89) | 259 | 238 (91,89) |
| Woche 25 | 235 | 212 (90,21) | 220 | 212 (96,36) |
| Woche 31 | 218 | 196 (89,91) | 189 | 174 (92,06) |
| Woche 37 | 194 | 179 (92,27) | 163 | 152 (93,25) |
| Woche 43 | 179 | 153 (85,47) | 143 | 132 (92,31) |
| Woche 49 | 166 | 149 (89,76) | 126 | 119 (94,44) |
| Woche 55 | 158 | 143 (90,51) | 118 | 110 (93,22) |
| Woche 61 | 145 | 120 (82,76) | 111 | 102 (91,89) |
| Woche 67 | 142 | 126 (88,73) | 99 | 93 (93,94) |
| Woche 73 | 139 | 119 (85,61) | 93 | 88 (94,62) |
| Woche 79 | 129 | 114 (88,37) | 81 | 70 (86,42) |
| Woche 85 | 121 | 112 (92,56) | 71 | 64 (90,14) |
| Woche 91 | 102 | 86 (84,31) | 58 | 54 (93,10) |
| Woche 97 | 79 | 67 (84,81) | 42 | 38 (90,48) |
| Woche 103 | 51 | 48 (94,12) | 29 | 26 (89,66) |
| Woche 109 | 33 | 29 (87,88) | 17 | 15 (88,24) |
| Woche 115 | 21 | 19 (90,48) | 12 | 11 (91,67) |
| Woche 121 | 9 | 9 (100,00) | 4 | 3 (75,00) |
| Woche 127 | 1 | 1 (100,00) | 1 | 1 (100,00) |
| Follow-up 1 | 293 | 213 (72,70) | 321 | 239 (74,45) |
| Follow-up 2 | 244 | 146 (59,84) | 250 | 145 (58,00) |

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-65: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in JAVELIN Renal 101

| **Rücklaufquote EQ-5D** | **Avelumab+Axitinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | |
| N | 72 | | 71 | |
| Studienbeginn / Zyklus 1 (1) | 72 | 70 (97,2) | 71 | 65 (91,5) |
| Woche 7 / Zyklus 2 (1) | 63 | 60 (95,2) | 54 | 51 (94,4) |
| Woche 13 / Zyklus 3 (1) | 56 | 52 (92,9) | 42 | 38 (90,5) |
| Woche 19 / Zyklus 4 (1) | 53 | 48 (90,6) | 33 | 31 (93,9) |
| Woche 25 / Zyklus 5 (1) | 49 | 47 (95,9) | 25 | 23 (92,0) |
| Woche 31 / Zyklus 6 (1) | 42 | 40 (95,2) | 18 | 17 (94,4) |
| Woche 37 / Zyklus 7 (1) | 40 | 37 (92,5) | 14 | 13 (92,9) |
| Woche 43 / Zyklus 8 (1) | 36 | 36 (100) | 12 | 11 (91,7) |
| Woche 49 / Zyklus 9 (1) | 33 | 31 (93,9) | 10 | 10 (100) |
| Woche 55 / Zyklus 10 (1) | 29 | 28 (96,6) | 9 | 9 (100) |
| Woche 61 / Zyklus 11 (1) | 25 | 24 (96,0) | 7 | 7 (100) |
| Woche 67 / Zyklus 12 (1) | 19 | 18 (94,7) | 5 | 5 (100) |
| Woche 73 / Zyklus 13 (1) | 13 | 12 (92,3) | 4 | 4 (100) |
| Woche 79 / Zyklus 14 (1) | 11 | 10 (90,9) | 2 | 2 (100) |
| Woche 85 / Zyklus 15 (1) | 10 | 10 (100) | 1 | 1 (100) |
| Woche 91 / Zyklus 16 (1) | 8 | 8 (100) | 0 | 0 |

| Rücklaufquote EQ-5D | Avelumab+Axitinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| Woche 97 / Zyklus 17 (1) | 5 | 5 (100) | 0 | 0 |
| Woche 103 / Zyklus 18 (1) | 5 | 5 (100) | 0 | 0 |
| Woche 109 / Zyklus 19 (1) | 4 | 4 (100) | 0 | 0 |
| Woche 115 / Zyklus 20 (1) | 2 | 2 (100) | 0 | 0 |
| Woche 121 / Zyklus 21 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 127 / Zyklus 22 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 133 / Zyklus 23 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 139 / Zyklus 24 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |

Quelle: [28]

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten; VAS: Visuelle Analogskala

(1) Erhebung des FKSI-19-Fragebogens erfolgte in jedem Zyklus, d. h. alle sechs Wochen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 323 | 289 | 74,61 (21,961) | 2,23 (0,745) | 328 | 271 | 76,41 (20,646) | -1,25 (0,840) | 3,48 [1,58; 5,39] 0,0004 | 0,30 [0,14; 0,47] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 249 | 218 | 73,39 (23,232) | 3,02 (0,917) | 256 | 205 | 75,43 (21,265) | -1,57 (1,031) | 4,60 [2,29; 6,90] 0,0001 | 0,38 [0,19; 0,57] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 61 | 48 | 66,00 (25,728) | 2,39 (1,549) | 68 | 48 | 67,44 (24,270) | -4,77 (2,029) | 7,16 [2,24; 12,09] 0,0044 | 0,58 [0,17; 0,99] |

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten (d. h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score, Region und PD-L1-Status – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-66). Das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch für alle betrachteten Populationen den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

***Zusatzanalysen für CA209-9ER zum Gesundheitszustand***

Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 1 zum Gesundheitszustand – Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]** | **HR[(2)] [95 %-KI]** | **p-Wert[(2)]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | |
| *Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte* | | | | | | | | | |
| 323 | 77 (23,8) | 246 (76,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 328 | 98 (29,9) | 230 (70,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,64 [0,47; 0,86] | 0,0035 |
| *Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte* | | | | | | | | | |
| 323 | 64 (19,8) | 259 (80,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 328 | 94 (28,7) | 234 (71,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,56 [0,41; 0,78] | 0,0005 |

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IRT: *Interactive Response Technology*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn Patienten um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert.

| Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]** | **HR[2] [95 %-KI]** | **p-Wert[2]** |
| (1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. | | | | | | | | | |
| (2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1-2, 3-6), Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) und PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 %, nicht bestimmbar) gemäß IRT-System. Ein HR < 1 entspricht einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib. | | | | | | | | | |

In der Zusatzanalyse 1 zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-VAS um 7 bzw. 10 Punkte zeigt sich für die Gesamtpopulation bei beiden MID ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-67). Unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ist der Anteil der Patienten mit bestätigter Verschlechterung gemäß EQ-5D-VAS geringer und die Zeit bis zum Auftreten einer dauerhaften Verschlechterung länger als unter Sunitinib. Diese Analyse bestätigt somit den positiven Effekt von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf den Gesundheitszustand, der sich auch in den Ergebnissen der MMRM-Analyse zeigt.

Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-VAS sind in Anhang 4-H in Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-47 dargestellt.

**Hauptanalyse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426**

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 428 | 387 | 73,8 (18,69) | -3,5 (0,73) | 421 | 384 | 75,3 (19,05) | -5,0 (0,74) | 1,47 [-0,25; 3,19] 0,093 | *k. A.* |

Quelle: [27]

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe und Region als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. In die Analyse gehen nur Patienten mit mindestens einer Erhebung der der krankheitsbedingten Symptome mit ein. Berücksichtigt werden alle Erhebungszeitpunkte pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands, positive Effektschätzer einem Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus **KEYNOTE-426** über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt für Patienten mit jeglichem Risikoprofil keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (siehe Tabelle 4-68). Somit liegt für Patienten mit jeglichem Risikoprofil hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214**

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 425 | 350 | 71,57 (24,134) | 5,47 (1,073) | 422 | 352 | 71,04 (25,935) | 2,84 (1,242) | 2,63 [-0,16; 5,42] 0,0645 | 0,14 [-0,01; 0,29] |

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

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Gesundheitszustands, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus **CA209-214** über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-69). Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil liegt hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor.

**Hauptanalyse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-VAS | 72 | 61 | 67,1 (22,46) | 6,93 [3,47; 10,39] | 71 | 48 | 65,3 (18,25) | 0,75 [-3,86; 5,37] | 6,18 [0,42; 11,93] 0,0359 | 0,42 [0,04; 0,80] |

Quelle: [28]

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

(1) MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte des FKSI-DRS-Gesamt-scores sowie Behandlung und Erhebungszeitpunkt sowie den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie der Erhebungszeitpunkt werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. In der Analyse werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen, d. h. alle sechs Wochen, berücksichtigt. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands, positive Effektschätzer einem Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Die Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus **JAVELIN Renal 101** über den Beobachtungszeitraum insgesamt zeigt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil einen statistisch signifikanten Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (siehe Tabelle 4-70). Das 95 %-KI zu Hedges’ g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Somit liegt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib vor.

*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 4-71: Ergebnisse für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Indirekte Vergleiche

| **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI], p-Wert** | **SMD als Hedges‘ g [95 %-KI]** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | |
| 289/323 | 271/328 | 3,48 [1,58; 5.39] 0,0004 | 387/428 | 384/421 | 1,47 [-0,25; 3,19] 0,093 | 2,01 [-0,56; 4,58], 0,1248 | 0,12 [-0,03; 0,27] |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | |
| 218/249 | 205/256 | 4,60 [2,29; 6,90] 0,0001 | 350/425 | 352/422 | 2,63 [-0,16; 5,42] 0,0645 | 1,97 [-1,65; 5,59], 0,2860 | 0,09 [-0,08; 0,26] |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | |
| 48/61 | 48/68 | 7,16 [2,24; 12,09] 0,0044 | 61/72 | 48/71 | 6,18 [0,42; 11,93] 0,0359 | 0,98 [-6,59; 8,55], 0,7998 | 0,05 [-0,33; 0,43] |

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM-Modell. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich in den dargestellten indirekten Vergleichen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4-71).

Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Da für die betrachteten indirekten Vergleiche jeweils nur eine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verfügbar sind, waren keine Meta-Analysen möglich. Ebenso ist eine Prüfung auf Konsistenz mit direkt vergleichenden Studien mangels Verfügbarkeit nicht möglich.

Zur Vergleichbarkeit der jeweils herangezogenen Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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.

#### 4.3.2.1.3.1.4 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FKSI

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CA209-9ER | Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, der Fragebogen ist eine Weiterentwicklung des FKSI-15.<br>Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität. Alle Fragen werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst.<br>Ein FKSI-Fragebogen war auswertbar, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase im Nivolumab+Cabozantinib-Arm alle zwei Wochen und im Sunitinib-Arm alle sechs Wochen. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die gemeinsamen Erhebungspunkte, d. h. alle sechs Wochen, mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen.<br>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) des FKSI-19 unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-19 (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-52) |
| *KEYNOTE-426* | *In KEYNOTE-426 wurde der FKSI-19 nicht erhoben.* |
| CA209-214 | Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, der Fragebogen ist eine Weiterentwicklung des FKSI-15.<br>Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität. Alle Fragen |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst.<br>Ein FKSI-Fragebogen war auswertbar, wenn mindestens 80 % der Fragen beantwortet wurden.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase in beiden Behandlungsarmen in den ersten beiden Sechswochen-Zyklen alle drei Wochen und anschließend in einem 4-Wochen/2-Wochen-Rhythmus. Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden nur die Erhebungspunkte alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm herangezogen, um eine analoge Erhebung zur Studie CA209-9ER zu gewährleisten.<br>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) des FKSI-19 unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt.<br>**Zusätzliche Analysen zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-19 (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-53) |
| JAVELIN Renal 101 | Der FKSI-19 ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, der Fragebogen ist eine Weiterentwicklung des FKSI-15.<br>Der FKSI-19 umfasst 19 Fragen und enthält sowohl den FKSI-15 (15 Fragen) als auch den FKSI-DRS (9 Fragen, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2). Die sechs Fragen des FKSI-15, die nicht in der Subskala FKSI-DRS enthalten sind, beziehen sich auf Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität. Der FKSI-15 wurde um vier Fragen zu FKSI-19 ergänzt, diese Fragen beziehen sich auf Schwächegefühl, Übelkeit, Durchfall und Zufriedenheit mit der Lebensqualität. Alle Fragen werden anhand von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), ein wenig (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst.<br>Die Erhebung erfolgte während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus, d. h. jeweils vor der dritten Anwendung mit Avelumab bzw. nach der zweiwöchigen Behandlungspause und vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Sunitinib.<br>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) des FKSI-19 unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib.<br>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib werden jeweils SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.<br>Die Analyse bezieht alle auswertbaren randomisierten Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | **Zusätzliche Analysen zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Einzelstudienebene:**<br>▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung des FKSI-19 (siehe Anhang 4-H: Abbildung 4-54) |

Quelle: [28]

FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; SMD: Standardisierte mittlere Differenz

*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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| CA209-214 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |
| JAVELIN Renal 101 | niedrig | nein | nein | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential aller Studien wurden auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen pro Studie wurden bis Woche 79 überwiegend Rücklaufquoten von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lag in CA209-9ER die Rücklaufquote im Sunitinib-Arm bereits nach Woche 37 größtenteils < 70 %. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FKSI-19-Fragebogens sind in Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-74: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9ER

| **Rücklaufquote FKSI-19** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil (Gesamtpopulation)* | | | | |
| N | 323 | | 328 | |
| Studienbeginn | 323 | 299 (92,6) | 328 | 310 (94,5) |
| Woche 7 | 315 | 275 (87,3) | 302 | 270 (89,4) |
| Woche 13 | 303 | 262 (86,5) | 275 | 232 (84,4) |
| Woche 19 | 294 | 254 (86,4) | 232 | 206 (88,8) |
| Woche 25 | 283 | 243 (85,9) | 216 | 185 (85,6) |
| Woche 31 | 268 | 231 (86,2) | 199 | 167 (83,9) |
| Woche 37 | 258 | 209 (81,0) | 179 | 155 (86,6) |
| Woche 43 | 242 | 206 (85,1) | 167 | 146 (87,4) |
| Woche 49 | 221 | 190 (86,0) | 151 | 121 (80,1) |
| Woche 55 | 212 | 178 (84,0) | 137 | 119 (86,9) |
| Woche 61 | 208 | 184 (88,5) | 124 | 102 (82,3) |
| Woche 67 | 198 | 180 (90,9) | 116 | 89 (76,7) |
| Woche 73 | 190 | 154 (81,1) | 106 | 84 (79,2) |
| Woche 79 | 180 | 137 (76,1) | 97 | 74 (76,3) |
| Woche 85 | 159 | 120 (75,5) | 86 | 63 (73,3) |
| Woche 91 | 130 | 99 (76,2) | 70 | 47 (67,1) |
| Woche 97 | 106 | 81 (76,4) | 48 | 30 (62,5) |
| Woche 103 | 82 | 64 (78,0) | 37 | 27 (73,0) |
| Woche 109 | 55 | 38 (69,1) | 27 | 14 (51,9) |
| Woche 115 | 37 | 25 (67,6) | 16 | 12 (75,0) |
| Woche 121 | 23 | 18 (78,3) | 10 | 6 (60,0) |
| Woche 127 | 10 | 4 (40,0) | 5 | 4 (80,0) |
| Woche 133 | 6 | 3 (50,0) | 3 | 2 (66,7) |

| **Rücklaufquote FKSI-19** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| Woche 139 | 5 | 2 (40,0) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 1 | 153 | 59 (38,6) | 216 | 93 (43,1) |
| Follow-up 2 | 110 | 34 (30,9) | 187 | 56 (29,9) |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | |
| N | 249 | | 256 | |
| Studienbeginn | 249 | 230 (92,4) | 256 | 242 (94,5) |
| Woche 7 | 241 | 208 (86,3) | 231 | 204 (88,3) |
| Woche 13 | 231 | 199 (86,1) | 212 | 176 (83,0) |
| Woche 19 | 225 | 195 (86,7) | 172 | 152 (88,4) |
| Woche 25 | 216 | 182 (84,3) | 158 | 135 (85,4) |
| Woche 31 | 203 | 174 (85,7) | 145 | 125 (86,2) |
| Woche 37 | 195 | 159 (81,5) | 129 | 108 (83,7) |
| Woche 43 | 181 | 151 (83,4) | 120 | 104 (86,7) |
| Woche 49 | 161 | 135 (83,9) | 108 | 85 (78,7) |
| Woche 55 | 155 | 129 (83,2) | 97 | 81 (83,5) |
| Woche 61 | 152 | 134 (88,2) | 87 | 71 (81,6) |
| Woche 67 | 147 | 133 (90,5) | 81 | 59 (72,8) |
| Woche 73 | 142 | 116 (81,7) | 72 | 56 (77,8) |
| Woche 79 | 134 | 103 (76,9) | 65 | 49 (75,4) |
| Woche 85 | 119 | 90 (75,6) | 58 | 42 (72,4) |
| Woche 91 | 98 | 72 (73,5) | 47 | 29 (61,7) |
| Woche 97 | 79 | 58 (73,4) | 31 | 19 (61,3) |
| Woche 103 | 60 | 47 (78,3) | 24 | 17 (70,8) |
| Woche 109 | 38 | 26 (68,4) | 16 | 9 (56,3) |
| Woche 115 | 25 | 17 (68,0) | 10 | 7 (70,0) |
| Woche 121 | 13 | 10 (76,9) | 7 | 5 (71,4) |
| Woche 127 | 7 | 2 (28,6) | 4 | 3 (75,0) |
| Woche 133 | 5 | 2 (40,0) | 3 | 2 (66,7) |
| Woche 139 | 4 | 1 (25,0) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 1 | 120 | 51 (42,5) | 173 | 77 (44,5) |
| Follow-up 2 | 88 | 32 (36,4) | 146 | 45 (30,8) |

| Rücklaufquote FKSI-19 | Nivolumab+Cabozantinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | |
| N | 61 | | 68 | |
| Studienbeginn | 61 | 55 (90,2) | 68 | 64 (94,1) |
| Woche 7 | 55 | 46 (83,6) | 57 | 47 (82,5) |
| Woche 13 | 54 | 48 (88,9) | 48 | 40 (83,3) |
| Woche 19 | 51 | 44 (86,3) | 32 | 26 (81,3) |
| Woche 25 | 48 | 42 (87,5) | 27 | 21 (77,8) |
| Woche 31 | 45 | 39 (86,7) | 22 | 16 (72,7) |
| Woche 37 | 43 | 39 (90,7) | 20 | 15 (75,0) |
| Woche 43 | 39 | 34 (87,2) | 19 | 13 (68,4) |
| Woche 49 | 36 | 29 (80,6) | 15 | 9 (60,0) |
| Woche 55 | 34 | 26 (76,5) | 16 | 10 (62,5) |
| Woche 61 | 33 | 25 (75,8) | 12 | 9 (75,0) |
| Woche 67 | 30 | 28 (93,3) | 12 | 5 (41,7) |
| Woche 73 | 29 | 23 (79,3) | 8 | 4 (50,0) |
| Woche 79 | 25 | 19 (76,0) | 8 | 4 (50,0) |
| Woche 85 | 23 | 15 (65,2) | 8 | 3 (37,5) |
| Woche 91 | 17 | 14 (82,4) | 6 | 2 (33,3) |
| Woche 97 | 15 | 10 (66,7) | 4 | 1 (25,0) |
| Woche 103 | 11 | 8 (72,7) | 3 | 1 (33,3) |
| Woche 109 | 6 | 2 (33,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Woche 115 | 4 | 3 (75,0) | 1 | 0 |
| Woche 121 | 2 | 2 (100) | 1 | 0 |
| Woche 127 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Woche 133 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Woche 139 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Follow-up 1 | 33 | 12 (36,4) | 46 | 19 (41,3) |
| Follow-up 2 | 23 | 9 (39,1) | 33 | 11 (33,3) |

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten

Tabelle 4-75: Rücklaufquote des FKSI-DRS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in KEYNOTE-426

| **Rücklaufquote FKSI-19** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil (Gesamtpopulation)* | | | | |
| N | 428 | | 423 | |
| Studienbeginn | 428 | 401 (93,7) | 422 | 408 (96,7) |
| Woche 3/4 | 421 | 396 (94,1) | 385 | 351 (91,2) |
| Woche 6 | 406 | 376 (92,6) | 398 | 360 (90,5) |
| Woche 9/10 | 398 | 361 (90,7) | 352 | 319 (90,6) |
| Woche 12 | 382 | 347 (90,8) | 369 | 326 (88,3) |
| Woche 15/16 | 374 | 333 (89,0) | 325 | 285 (87,7) |
| Woche 18 | 367 | 330 (89,9) | 325 | 289 (88,9) |
| Woche 21/22 | 350 | 316 (90,3) | 276 | 243 (88,0) |
| Woche 24 | 357 | 317 (88,8) | 298 | 258 (86,6) |
| Woche 30 | 341 | 294 (86,2) | 281 | 251 (89,3) |
| Woche 36 | 314 | 270 (86,0) | 254 | 230 (90,6) |
| Woche 42 | 308 | 257 (83,4) | 231 | 207 (89,6) |
| Woche 48 | 298 | 247 (82,9) | 221 | 191 (86,4) |
| Woche 54 | 266 | 229 (86,1) | 188 | 161 (85,6) |
| Woche 61 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 66 | 219 | 164 (74,9) | 141 | 121 (85,8) |
| Woche 73 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 78 | 152 | 110 (72,4) | 98 | 78 (79,6) |
| Woche 85 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 90 | 90 | 56 (62,2) | 60 | 44 (73,3) |
| Woche 97 | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Woche 102 | 37 | 8 (21,6) | 17 | 10 (58,8) |

Quelle: [27]
N: Anzahl randomisierte Patienten

Tabelle 4-76: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-214

| **Rücklaufquote FKSI-19** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | **Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** | **Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt** | **Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%)** |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | |
| N | 425 | | 422 | |
| Studienbeginn | 425 | 413 (97,2) | 422 | 400 (94,8) |
| Woche 7 | 372 | 340 (91,4) | 377 | 358 (95,0) |
| Woche 13 | 300 | 263 (87,7) | 310 | 293 (94,5) |
| Woche 19 | 267 | 228 (85,4) | 259 | 237 (91,5) |
| Woche 25 | 235 | 211 (89,8) | 220 | 210 (95,5) |
| Woche 31 | 218 | 196 (89,9) | 189 | 174 (92,1) |
| Woche 37 | 194 | 178 (91,8) | 163 | 151 (92,6) |
| Woche 43 | 179 | 153 (85,5) | 143 | 134 (93,7) |
| Woche 49 | 166 | 149 (89,8) | 126 | 117 (92,9) |
| Woche 55 | 158 | 140 (88,6) | 118 | 109 (92,4) |
| Woche 61 | 145 | 117 (80,7) | 111 | 102 (91,9) |
| Woche 67 | 142 | 126 (88,7) | 99 | 91 (91,9) |
| Woche 73 | 139 | 118 (84,9) | 93 | 87 (93,6) |
| Woche 79 | 129 | 112 (86,8) | 81 | 70 (86,4) |
| Woche 85 | 121 | 111 (91,7) | 71 | 64 (90,1) |
| Woche 91 | 102 | 84 (82,4) | 58 | 54 (93,1) |
| Woche 97 | 79 | 67 (84,8) | 42 | 38 (90,5) |
| Woche 103 | 51 | 48 (94,1) | 29 | 26 (89,7) |
| Woche 109 | 33 | 27 (81,8) | 17 | 15 (88,2) |
| Woche 115 | 21 | 17 (81,0) | 12 | 11 (91,7) |
| Woche 121 | 9 | 9 (100) | 4 | 3 (75,0) |
| Woche 127 | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) |
| Follow-up 1 | 293 | 210 (71,7) | 321 | 233 (72,6) |
| Follow-up 2 | 244 | 142 (58,2) | 250 | 140 (56,0) |

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten

Tabelle 4-77: Rücklaufquote des FKSI-19-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in JAVELIN Renal 101

| Rücklaufquote FKSI-19 | Avelumab+Axitinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | |
| Studienbeginn / Zyklus 1 (1) | 72 | 71 (98,6) | 71 | 67 (94,4) |
| Woche 7 / Zyklus 2 (1) | 63 | 62 (98,4) | 54 | 52 (96,3) / 51 (94,4) (2) |
| Woche 13 / Zyklus 3 (1) | 56 | 52 (92,9) | 42 | 38 (90,5) |
| Woche 19 / Zyklus 4 (1) | 53 | 48 (90,6) | 33 | 32 (97,0) |
| Woche 25 / Zyklus 5 (1) | 49 | 47 (95,9) | 25 | 23 (92,0) |
| Woche 31 / Zyklus 6 (1) | 42 | 39 (92,9) | 18 | 17 (94,4) |
| Woche 37 / Zyklus 7 (1) | 40 | 37 (92,5) | 14 | 13 (92,9) |
| Woche 43 / Zyklus 8 (1) | 36 | 35 (97,2) | 12 | 11 (91,7) |
| Woche 49 / Zyklus 9 (1) | 33 | 31 (93,9) | 10 | 10 (100) |
| Woche 55 / Zyklus 10 (1) | 29 | 28 (96,6) | 9 | 9 (100) |
| Woche 61 / Zyklus 11 (1) | 25 | 24 (96,0) | 7 | 7 (100) |
| Woche 67 / Zyklus 12 (1) | 19 | 18 (94,7) | 5 | 5 (100) |
| Woche 73 / Zyklus 13 (1) | 13 | 11 (84,6) | 4 | 4 (100) |
| Woche 79 / Zyklus 14 (1) | 11 | 10 (90,9) | 2 | 2 (100) |
| Woche 85 / Zyklus 15 (1) | 10 | 10 (100) | 1 | 1 (100) |
| Woche 91 / Zyklus 16 (1) | 8 | 8 (100) | 0 | 0 |
| Woche 97 / Zyklus 17 (1) | 5 | 5 (100) | 0 | 0 |

| Rücklaufquote FKSI-19 | Avelumab+Axitinib | | Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) | Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt | Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeit-punkt n (%) |
| Woche 103 / Zyklus 18 (1) | 5 | 5 (100) | 0 | 0 |
| Woche 109 / Zyklus 19 (1) | 4 | 4 (100) | 0 | 0 |
| Woche 115 / Zyklus 20 (1) | 2 | 2 (100) | 0 | 0 |
| Woche 121 / Zyklus 21 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 127 / Zyklus 22 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 133 / Zyklus 23 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |
| Woche 139 / Zyklus 24 (1) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 |

Quelle: [28]

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl auswertbare Patienten

(1) Erhebung des FKSI-19-Fragebogens erfolgte in jedem Zyklus, d. h. alle sechs Wochen.

(2) Für den FKSI-DRS lag ein auswertbarer Patient weniger vor als für den FKSI-19.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| FKSI-19 | 323 | 288 | 59,04 (10,404) | -0,64 (0,462) | 328 | 270 | 59,09 (9,660) | -3,02 (0,530) | 2,38 [1,20; 3,56], < 0,0001 | 0,33 [0,17; 0,50] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-19 | 246 | 219 | 58,09 (10,874) | 0,53 (0,546) | 256 | 205 | 58,36 (9,850) | -2,86 (0,622) | 3,39 [2,04; 4,75], < 0,0001 | 0,48 [0,28; 0,67] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-19 | 61 | 49 | 52,45 (11,748) | 0,94 (0,998) | 68 | 49 | 53,75 (9,586) | -5,07 (1,181) | 6,02 [3,08; 8,96], < 0,0001 | 0,80 [0,39; 1,21] |

FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten (d. h. Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinewert); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score, Region und PD-L1-Status – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-19 aus **CA209-9ER** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-78). In der Gesamtpopulation schließt das 95 %-KI zu Hedges' g jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Es liegt somit für die Gesamtpopulation hinsichtlich der mittleren Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-19 kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (SMD = 0,48 [95 %-KI: 0,28; 0,67]) und die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (SMD = 0,80 [95 %-KI: 0,39; 1,21]) liegt das 95 %-KI zu Hedges' g vollständig außerhalb des Werts von 0,2. Daher wird für diese Patienten von einem klinisch relevanten Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib ausgegangen.

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE) | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW (SE)[)] | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-19 | 425 | 360 | 60,44 (9,372) | 2,70 (0,447) | 422 | 359 | 60,06 (9,941) | -1,17 (0,503) | 3,88 [2,76; 5,00] < 0,0001 | 0,51 [0,36; 0,65] |

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

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind die Stratifizierungsfaktoren – IMDC-Score und Region gemäß IVRS – und die Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. In die Analyse gehen nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert mit ein. Berücksichtigt werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-19 aus **CA209-214** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-79). Das 95 %-KI zu Hedges’ g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen wird. Es liegt somit für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor.

**Hauptanalyse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] | N | n | Werte zu Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Studien-beginn[(1)] MW [95 %-KI] [(1)] | Mittlere Differenz[(1)] [95 %-KI] p-Wert | SMD als Hedges‘ g [95 %-KI] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| FKSI-19 | 72 | 61 | 52,1 (11,18) | 2,98 [1,10; 4,86] | 71 | 50 | 51,8 (10,13) | -2,20 [-4,63; 0,24] | 5,18 [2,12; 8,23] 0,0012 | 0,64 [0,26; 1,03] |

Quelle: [28]

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

(1) MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte des FKSI-19-Gesamtscores sowie Behandlung und Erhebungszeitpunkt sowie den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie der Erhebungszeitpunkt werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. In der Analyse werden nur gemeinsame Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen, d. h. alle sechs Wochen, berücksichtigt. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, positive Effektschätzer einem Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Bei der Auswertung des FKSI-DRS aus **JAVELIN Renal 101** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 4-80). Das 95 %-KI zu Hedges’ g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen wird. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegt somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib vor.

*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 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 – Indirekte Vergleiche

| **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz(1) [95 %-KI], p-Wert** | **n/N** | **n/N** | **Mittlere Differenz(1) [95 %-KI], p-Wert** | **Mittlere Differenz(1) [95 %-KI], p-Wert** | **SMD als Hedges' g [95 %-KI]** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | |
| 219/246 | 205/256 | 3,39 [2,04; 4,75], < 0,0001 | 360/425 | 359/422 | 3,88 [2,76; 5,00] < 0,0001 | -0,49 [-2,25; 1,27], 0,5849 | -0,05 [-0,21; 0,12] |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | |
| 49/61 | 49/68 | 6,02 [3,08; 8,96], < 0,0001 | 61/72 | 50/71 | 5,18 [2,12; 8,23] 0,0012 | 0,84 [-3,40; 5,08], 0,6978 | 0,07 [-0,30; 0,45] |

FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM-Modell. Positive Änderungen entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, positive Effektschätzer einem Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 zeigt sich im indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko und mit Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (siehe Tabelle 4-81).

Somit liegt hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Da für die betrachteten indirekten Vergleiche jeweils nur eine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verfügbar sind, waren keine Meta-Analysen möglich. Ebenso ist eine Prüfung auf Konsistenz mit direkt vergleichenden Studien mangels Verfügbarkeit nicht möglich.

Zur Vergleichbarkeit der jeweils herangezogenen Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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.

#### 4.3.2.1.3.1.5 Endpunkt Verträglichkeit

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Verträglichkeit

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CA209-9ER | **Hauptanalyse:**<br>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung:<br>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 bzw. 100 Tage (je nach indirektem Vergleich) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.<br>▪ Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.<br>▪ UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Es wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt.<br>▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis<br>- zum Tod führte,<br>- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können),<br>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert),<br>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte,<br>- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war,<br>- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder einer Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden). Beispiele solcher Ereignisse schließen u. a. ein: die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen. Ein arzneimittelinduzierter Leberschaden wird ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis gesehen. Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.<br>- Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | - Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.<br>- SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.<br>▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.<br>Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1.<br>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (*All Treated Population*).<br>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms* (PT), bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende PT aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:<br>• MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION<br>**Zusatzanalysen:**<br>▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, schweren UE und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT jeweils bis 30 und 100 Tage nach Behandlungsabbruch (siehe Anhang 4-G)<br>▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und spezifischen immunvermittelten UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren (siehe Anhang 4-G) |
| KEYNOTE-426 | **Hauptanalyse:**<br>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung:<br>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (jegliche UE, schwere UE, Therapieabbruch wegen UE) bzw. 90 Tage (SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum Zeitpunkt der letzten Dosis Studienmedikation, des letztes Studienkontakts, des Datenschnitts, dem Todeszeitpunkt oder 30 bzw. 90 Tage nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat, zensiert.<br>▪ Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches unvorhergesehenes (unerwünschtes) medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.<br>▪ UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | ▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:<br>- zum Tod führte,<br>- lebensbedrohlich war,<br>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte,<br>- in anhaltender oder bedeutender Behinderung oder Einschränkung resultierte,<br>- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler nach sich zog,<br>- ein aus anderen Gründen bedeutsames (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war.<br>- Nach Vorgabe des Sponsors (Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD)) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung oder einer neuen Krebserkrankung als SUE anzusehen.<br>- Nach Behandlungszuteilung/Randomisierung des Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.<br>- SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an MSD berichtet werden.<br>▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.<br>Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.0, des NCI klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 21.0.<br>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (*All Subjects as Treated(ASaT)-Population*).<br>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Folgende PT wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:<br>• NEOPLASM PROGRESSION<br>• MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION<br>• DISEASE PROGRESSION<br>**Zusatzanalysen:**<br>▪ Inzidenzen und Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, schweren UE und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT jeweils bis 30 bzw. 90 Tage nach Behandlungsabbruch (siehe Anhang 4-G) |
| CA209-214 | **Hauptanalyse:**<br>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung:<br>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.<br>▪ Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | ▪ UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Es wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt.<br>▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis<br>- zum Tod führte,<br>- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können),<br>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert),<br>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte,<br>- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war,<br>- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder einer Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden). Beispiele solcher Ereignisse schließen u. a. ein: die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen. Ein arzneimittelinduzierter Leberschaden wird ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis gesehen. Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.<br>- Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.<br>- Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.<br>- SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.<br>▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.<br>Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.0, des NCI klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.0.<br>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (*All Treated Population*).<br>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms* (PT), bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende PT aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:<br>• MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION<br>• METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM<br>• METASTASES TO BONE |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | **Zusatzanalysen:**<br>▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, schweren UE und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT jeweils bis 100 Tage nach Behandlungsabbruch (siehe Anhang 4-G)<br>▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und spezifischen immunvermittelten UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren (siehe Anhang 4-G) |
| JAVELIN Renal 101 | **Hauptanalyse:**<br>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung:<br>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dies früher erfolgte) auftraten. Patienten ohne UE wurden zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach Ende der Behandlung bzw. dem Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst auftrat, zensiert.<br>▪ Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes oder sich verschlechterndes unerwünschtes medizinisches Ereignis unter Studienmedikation.<br>▪ UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.<br>▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis<br>- zum Tod führte,<br>- lebensbedrohlich war (definiert als das unmittelbare Risiko zu Versterben),<br>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (davon ausgenommen waren Hospitalisierungen aufgrund von Anzeichen und Symptomen einer Krankheitsprogression ohne tödlichen Ausgang),<br>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte,<br>- in einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler resultierte,<br>- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder einer Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte, um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden). Beispiele solcher Ereignisse schließen u. a. ein: die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs.<br>- Nach Vorgabe des Sponsors (Pfizer) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.<br>- Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden.<br>- SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an Pfizer oder dessen Beauftragten berichtet werden.<br>▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.03, des NCI klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 21.0.<br>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (*Safety Analysis Set*).<br>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Folgende PT wurden nach post hoc auf Basis medizinischer Expertise ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:<br>• CANCER PAIN<br>• DISEASE PROGRESSION<br>• METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM<br>• RENAL CANCER<br>• TUMOUR ASSOCIATED FEVER<br>• TUMOR PAIN<br>• TUMOUR THROMBOSIS<br>**Zusatzanalysen:**<br>▪ Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, schweren UE und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch (siehe Anhang 4-G) |
| Quellen: [27, 28]<br>ASaT: *All Subjects as Treated*; BMS: Bristol-Myers Squibb; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; imUE: immunvermitteltes UE; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MSD: Merck Sharp & Dohme Corp.; NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA209-9ER | | | | | | |
| Jegliches UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| UE Grad ≥ 3 | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| SUE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| Therapie-abbruch wegen UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| KEYNOTE-426 | | | | | | |
| Jegliches UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| UE Grad ≥ 3 | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| SUE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| Therapie-abbruch wegen UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| CA209-214 | | | | | | |
| Jegliches UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| UE Grad ≥ 3 | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| SUE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| Therapie-abbruch wegen UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| JAVELIN Renal 101 | | | | | | |
| Jegliches UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| UE Grad ≥ 3 | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| SUE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |
| Therapie-abbruch wegen UE | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch |

SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential aller Studien wurden auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d. h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (CA209-9ER: 99,1 % (320/323) der Patienten im Nivolumab+Cabozantinib-Arm und 97,6 % (320/328) der Patienten im Sunitinib-Arm; KEYNOTE-426: 99,3 % (429/432) der Patienten im Pembrolizumab+Axitinib-Arm und 99,1 % (425/429) der Patienten im Sunitinib-Arm; CA209-214: 99,5 % (423/425) der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 98,6 % (416/422) der Patienten im Sunitinib-Arm; JAVELIN Renal 101: 100 % (72/72) der Patienten im Avelumab+Axitinib-Arm und 98,6 % (70/71) der Patienten im Sunitinib-Arm). Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im jeweiligen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationstherapiearm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

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

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | HR[3] [95 %-KI] | p-Wert[4] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | | | | | | | | | | |
| *bis 100 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 320 (100) | 0 | 0,46 [0,43; 0,49] | 320 | 317 (99,1) | 3 (0,9) | 0,36 [0,33; 0,43] | 0,876 [0,749; 1,024] | 0,0861 |
| *bis 30 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 319 (99,7) | 1 (0,3) | 0,46 [0,43; 0,49] | 320 | 317 (99,1) | 3 (0,9) | 0,36 [0,33; 0,43] | 0,867 [0,742; 1,014] | 0,0651 |
| UE Grad ≥ 3 | | | | | | | | | | |
| *bis 100 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 250 (78,1) | 70 (21,9) | 4,11 [2,86; 5,55] | 320 | 240 (75,0) | 80 (25,0) | 3,02 [2,17; 4,17] | 0,881 [0,738; 1,052] | 0,1660 |
| *bis 30 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 248 (77,5) | 72 (22,5) | 4,11 [2,86; 5,55] | 320 | 230 (71,9) | 90 (28,1) | 2,76 [2,17; 4,17] | 0,889 [0,743; 1,064] | 0,2051 |
| Schwerwiegende UE | 320 | 162 (50,6) | 158 (49,4) | 18,27 [14,13; 23,66] | 320 | 135 (42,2) | 185 (57,8) | 24,61 [16,82; N.A.] | 1,018 [0,810; 1,280] | 0,8740 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | HR[3] [95 %-KI] | p-Wert[4] |
| Therapieabbruch wegen UE | | | | | | | | | | |
| *bis 100 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 98 (30,6) | 222 (69,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 55 (17,2) | 265 (82,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,576 [1,132; 2,195] | 0,0066 |
| *bis 30 Tage nach Behand-lungsende* | 320 | 98 (30,6) | 222 (69,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 52 (16,3) | 268 (83,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,573 [1,122; 2,203] | 0,0080 |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 246 | 246 (100) | 0 | 0,46 [0,43; 0,49] | 249 | 246 (98,8) | 3 (1,2) | 0,36 [0,33; 0,43] | 0,837 [0,700; 1,000] | 0,0468 |
| UE Grad ≥ 3 | 246 | 192 (78,0) | 54 (22,0) | 4,37 [2,79; 5,78] | 249 | 189 (75,9) | 60 (24,1) | 2,76 [2,10; 4,40] | 0,835 [0,682; 1,021] | 0,0830 |
| Schwerwiegende UE | 246 | 126 (51,2) | 120 (48,8) | 16,59 [12,09; 23,06] | 249 | 114 (45,8) | 135 (54,2) | 18,10 [10,81; N.A.] | 0,899 [0,698; 1,160] | 0,4165 |
| Therapieabbruch wegen UE | 246 | 74 (30,1) | 172 (69,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 46 (18,5) | 203 (81,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,384 [0,957; 2,003] | 0,0834 |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 61 | 61 (100) | 0 | 0,46 [0,30; 0,49] | 66 | 65 (98,5) | 1 (1,5) | 0,38 [0,26; 0,53] | 0,998 [0,701; 1,421] | 0,9859 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[2] [95 %-KI] | HR[3] [95 %-KI] | p-Wert[4] |
| UE Grad ≥ 3 | 61 | 48 (78,7) | 13 (21,3) | 2,40 [1,54; 5,67] | 66 | 48 (72,7) | 18 (27,3) | 2,50 [0,72; 5,68] | 0,859 [0,572; 1,290] | 0,4694 |
| Schwerwiegende UE | 61 | 31 (50,8) | 30 (49,2) | 16,59 [8,97; N.A.] | 66 | 34 (51,5) | 32 (48,5) | 7,03 [2,04; N.A.] | 0,649 [0,394; 1,069] | 0,0875 |
| Therapieabbruch wegen UE | 61 | 20 (32,8) | 41 (67,2) | N.A. [22,01; N.A.] | 66 | 14 (21,2) | 52 (78,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,104 [0,550; 2,217] | 0,7813 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende außer SUE (nur bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

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

(3) Cox-Modell

(4) Log-rank Test

Die Ergebnisse zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE sind in Tabelle 4-84 zusammengefasst.

Für nahezu alle Patienten der Studie CA209-9ER wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (100 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. 99,1 % unter Sunitinib für UE bis 100 Tage nach Behandlungsende).

Für schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad ≥ 3) und SUE zeigt sich für Patienten mit jeglichem Risikoprofil kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (UE Grad ≥ 3: HR = 0,881 [95 %-KI: 0,738; 1,052], p = 0,1660; SUE: HR = 1,018 [95 %-KI: 0,810; 1,280], p = 0,8740 (jeweils UE bis 100 Tage nach Behandlungsende)). Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit

Cabozantinib (HR = 1,576 [95 %-KI: 1,132; 2,195], p = 0,0066 (UE bis 100 Tage nach Behandlungsende)). Die Gesamtrate der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE lag mit 30,6 % im Nivolumab+Cabozantinib-Arm höher als im Sunitinib-Arm mit 17,2 %. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die Auswertungen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, des ersten schweren UE sowie des ersten schwerwiegenden UE für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sind konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-84). Für die Ergebnisse zum Therapieabbruch aufgrund von UE liegt in dieser Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegt für keine der Gesamtraten, d. h. die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, des ersten schweren UE, des ersten SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor (siehe Tabelle 4-84).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten von UE sind in Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-27 dargestellt.

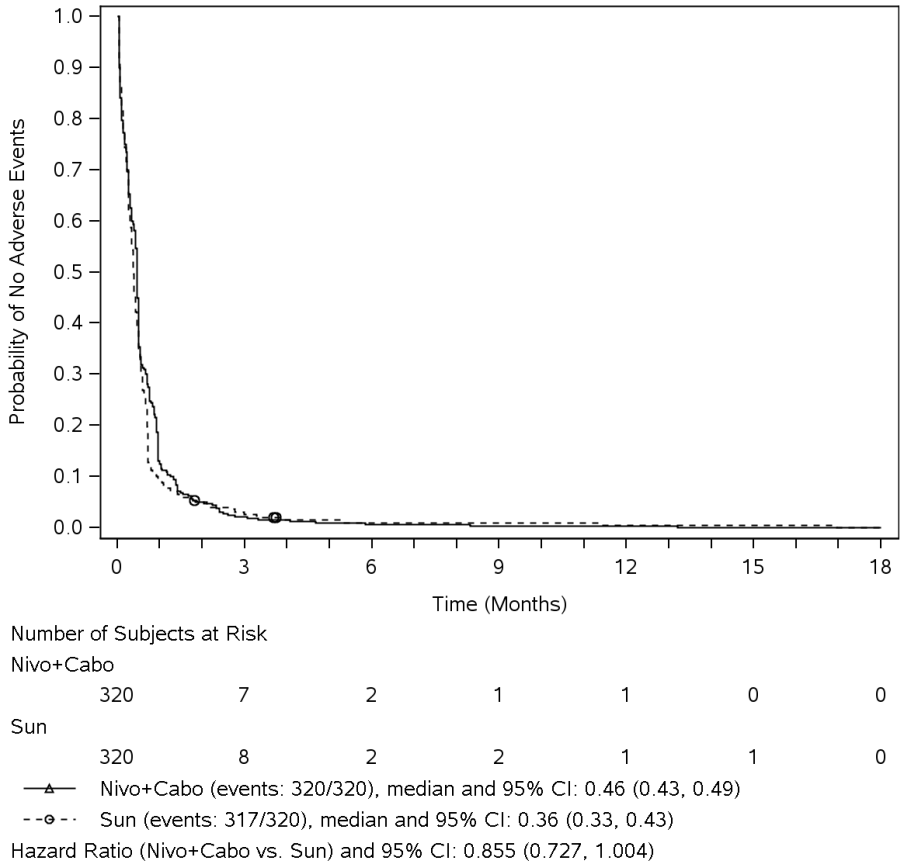



Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

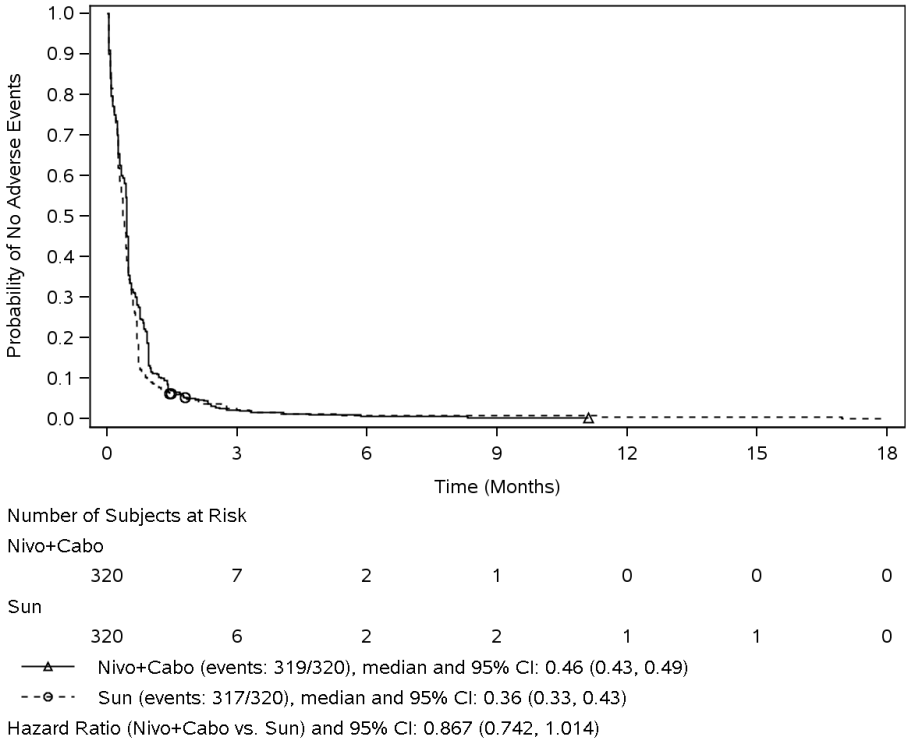



Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

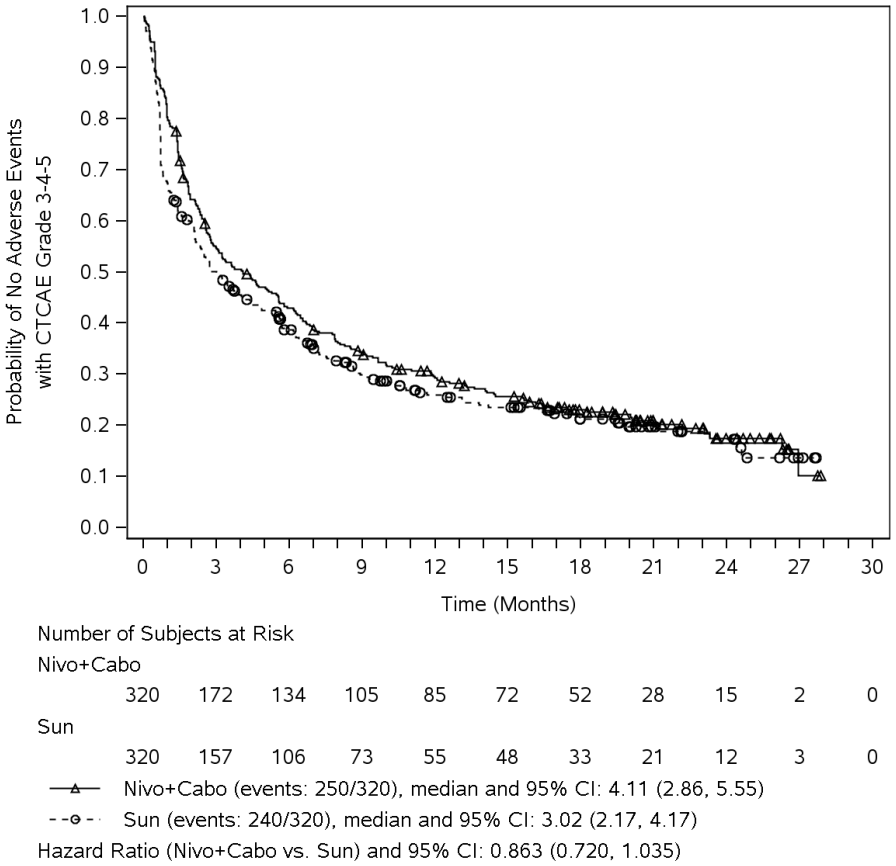



Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

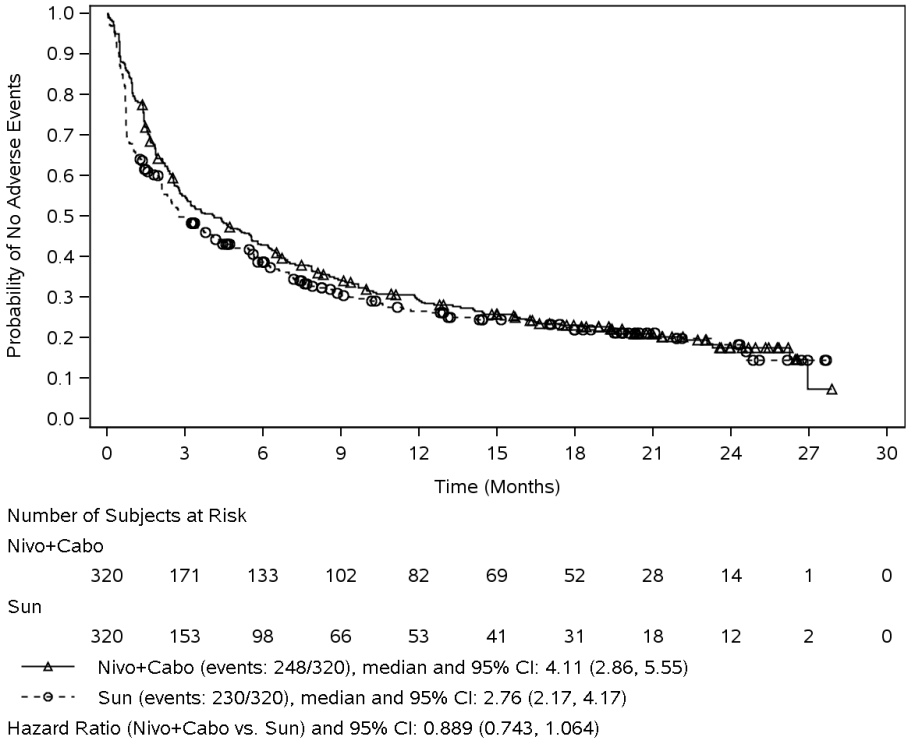



Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

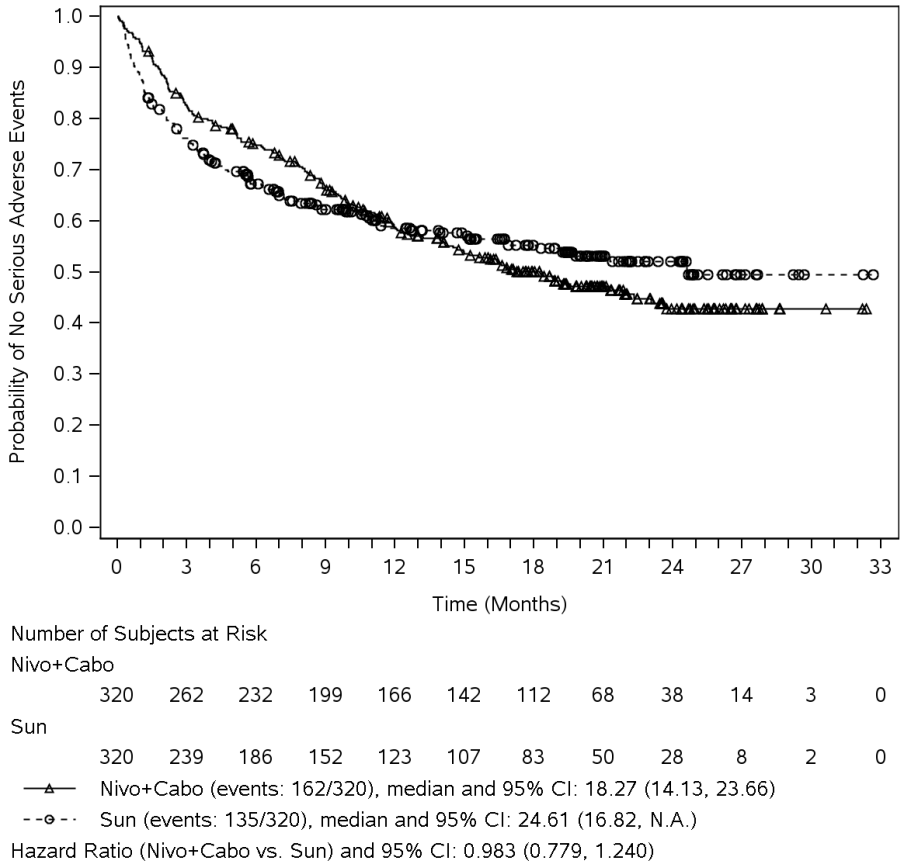



Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

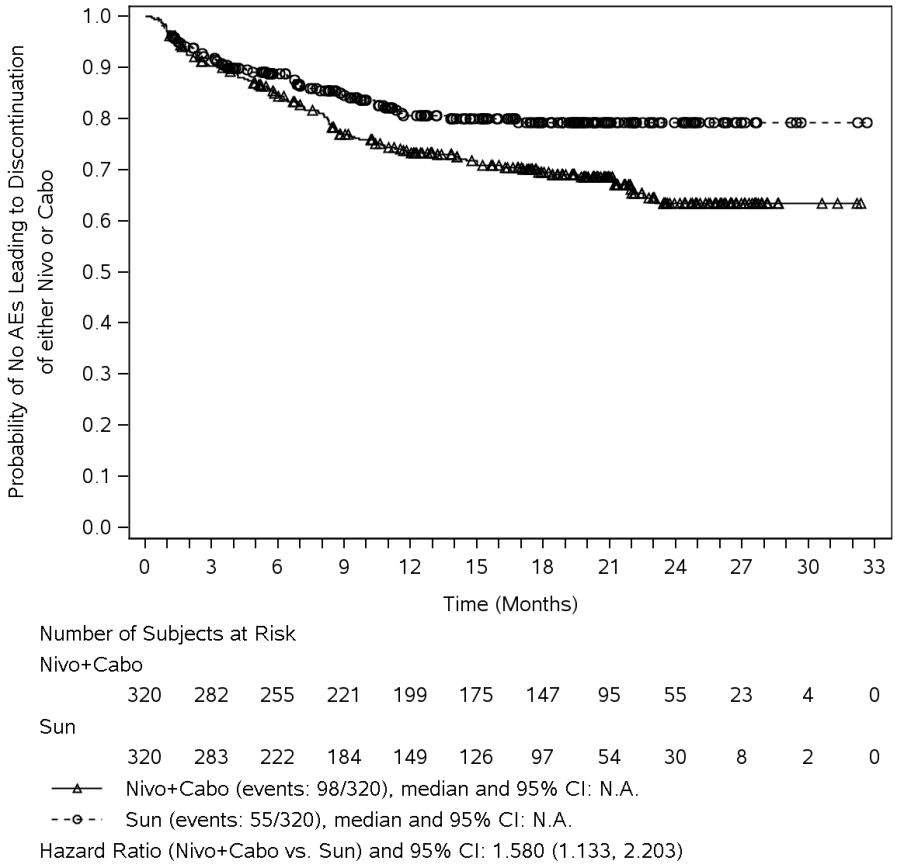



Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

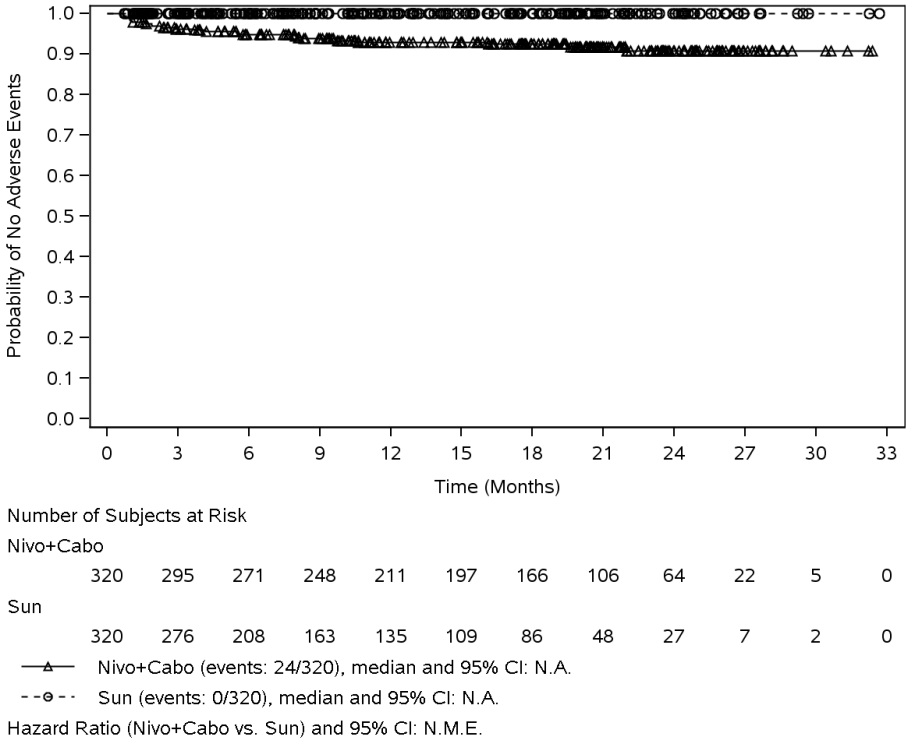



Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

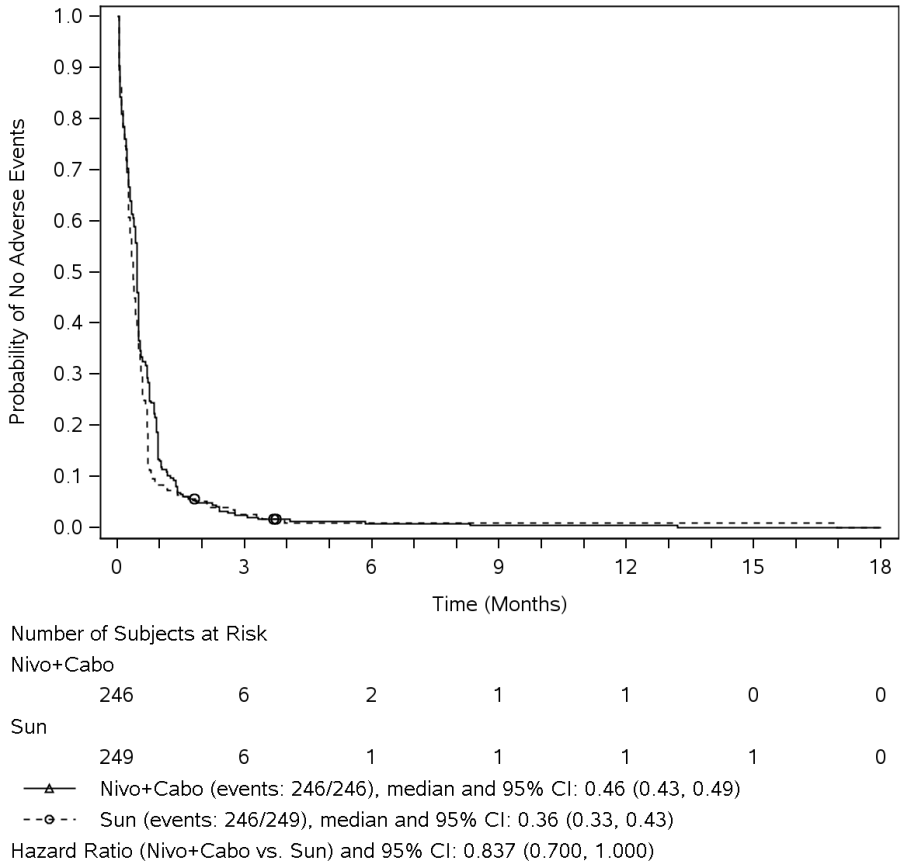



Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

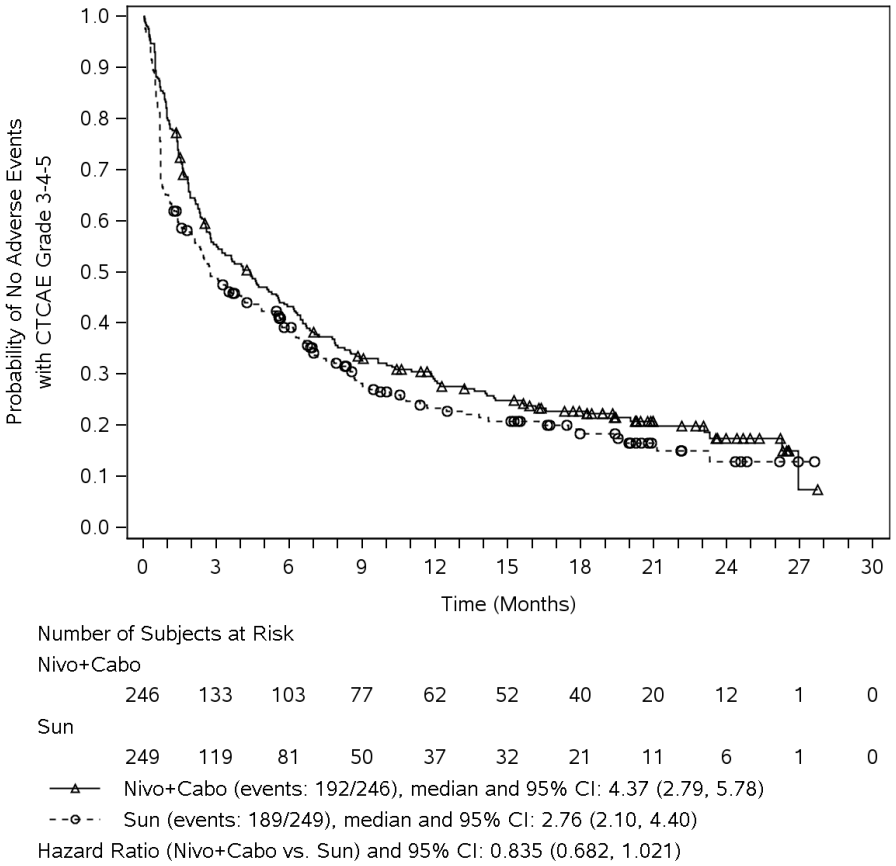



Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

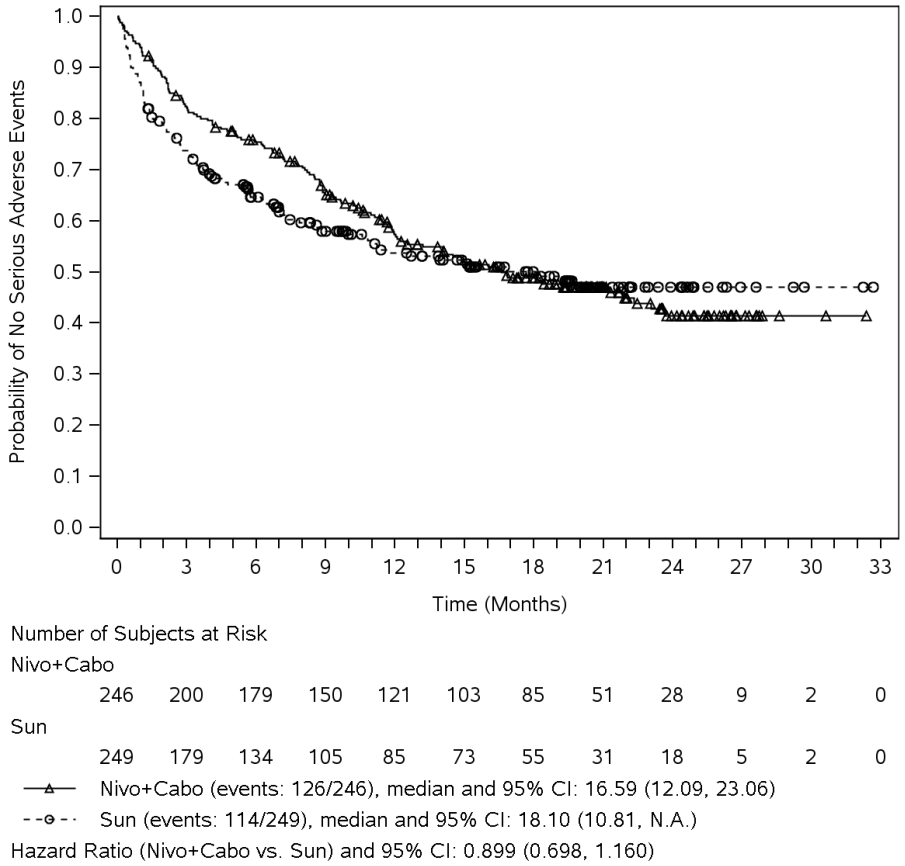



Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

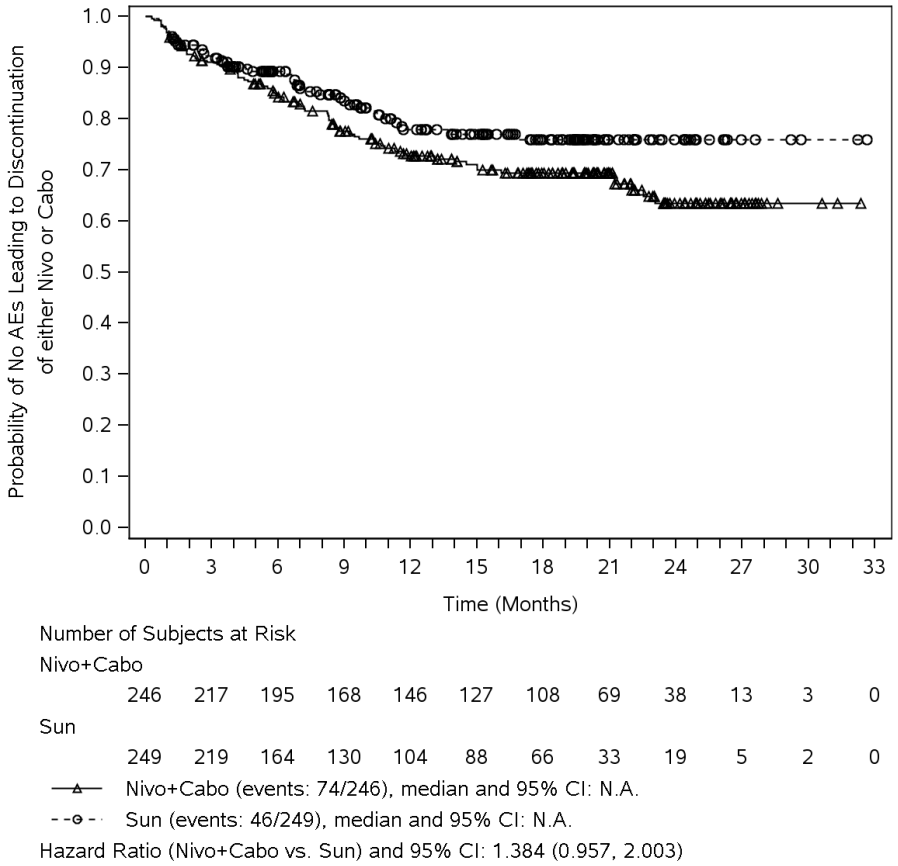



Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

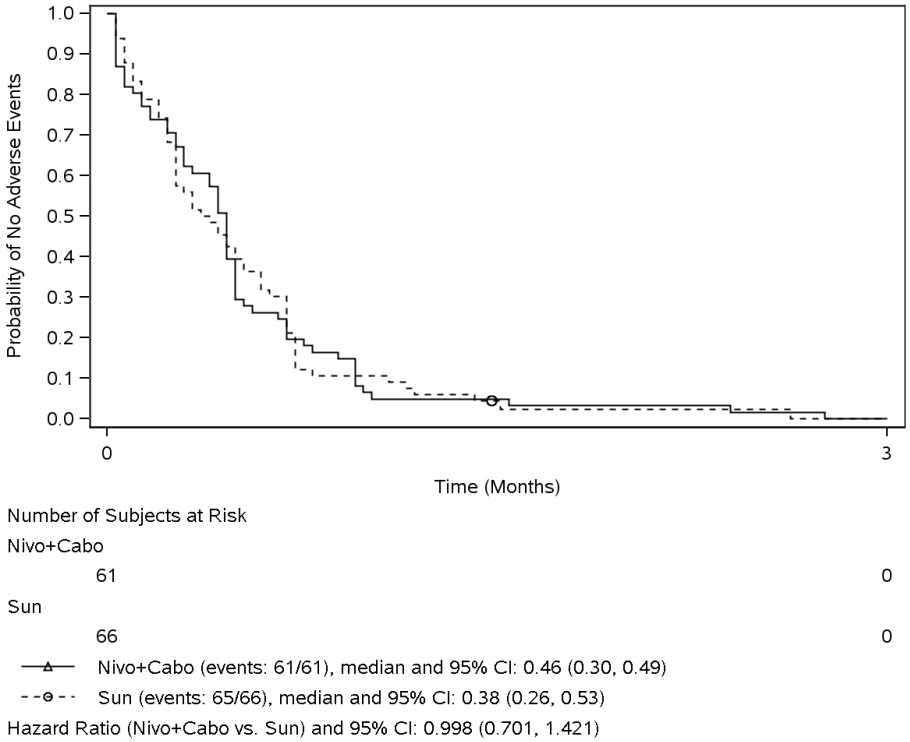



Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

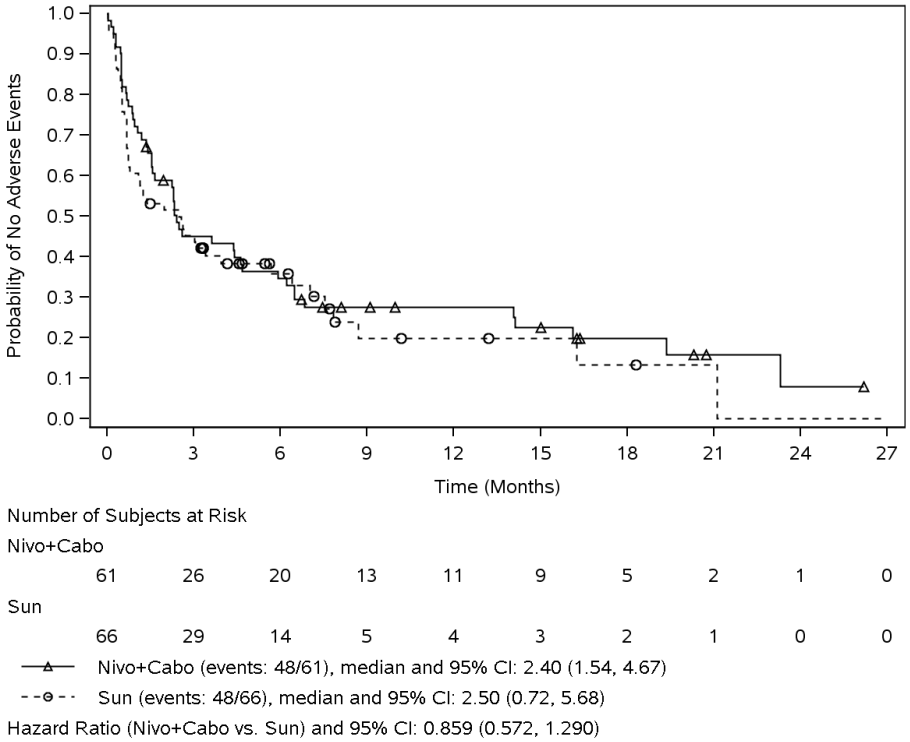



Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

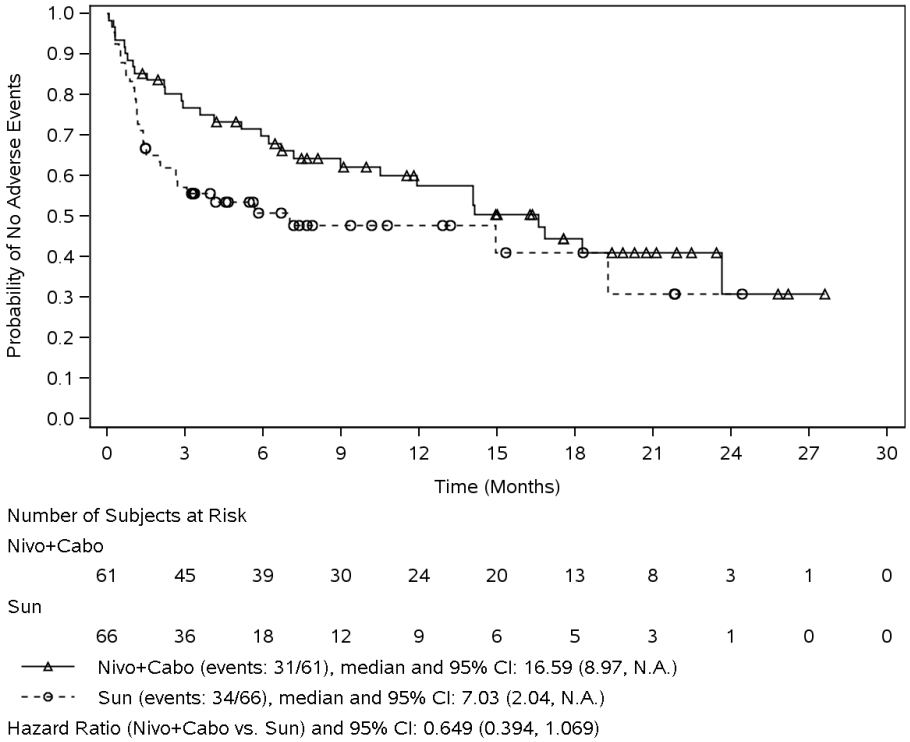



Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

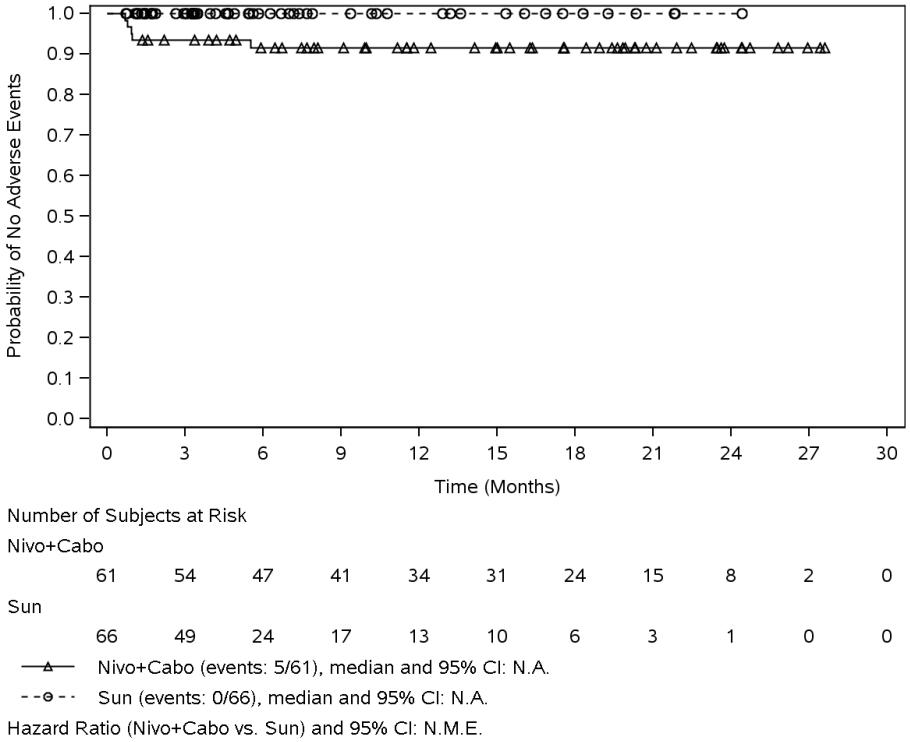



Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus CA209-9ER – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche

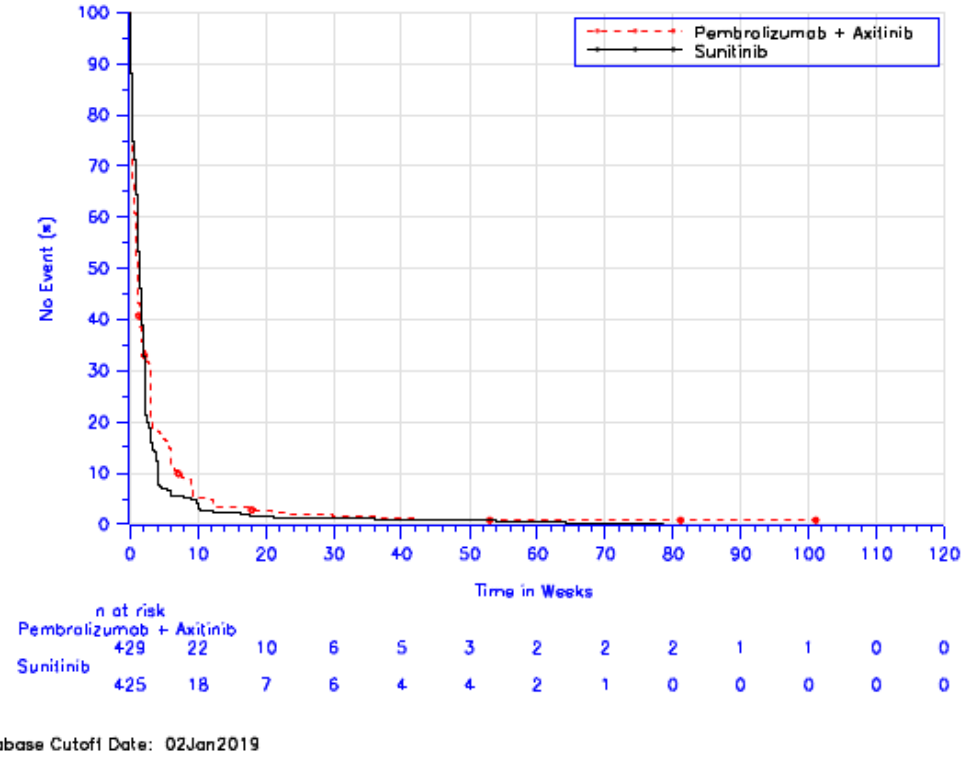
| UE bis 30 bzw. 90 Tage nach Behandlungs-ende [1] | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 429 | 422 (98,4) | 7 (1,6) | 1,0 [0,9; 1,1] | 425 | 425 (100) | 0 | 1,3 [1,1; 1,6] | 0,92 [0,80; 1,06] | 0,243 |
| UE Grad ≥ 3 | 429 | 340 (79,3) | 89 (20,7) | 13,1 [11,9; 16,1] | 425 | 315 (74,1) | 110 (25,9) | 10,1 [7,0; 11,6] | 0,96 [0,83; 1,12] | 0,632 |
| Schwerwiegende UE | 429 | 196 (45,7) | 233 (54,3) | 81,9 [62,4; 98,9] | 425 | 148 (34,8) | 277 (65,2) | 105,1 [88,9; N.A.] | 1,29 [1,04; 1,60] | 0,020 |
| Therapieabbruch wegen UE | 429 | 142 (33,1) | 287 (66,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 63 (14,8) | 362 (85,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,20 [1,63; 2,96] | < 0,001 |

Quelle: [27]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 90 Tage nach Behandlungsende).
(2) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier.
(3) Cox-Modell mit Behandlung als Kovariate.
(4) Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).

Für nahezu alle Patienten der Studie KEYNOTE-426 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (98,4 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. 100 % unter Sunitinib).

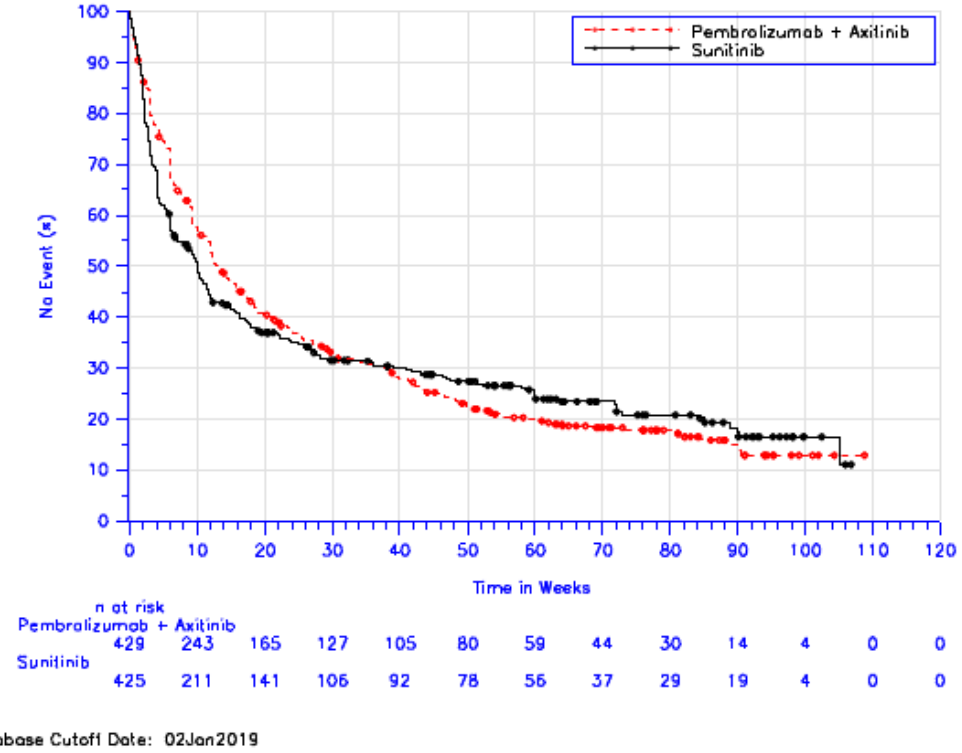
Für schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad ≥ 3) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,96 [95 %-KI: 0,83; 1,12], p = 0,632]. SUE traten unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib signifikant häufiger und schneller auf (HR = 1,29 [95 %-KI: 1,04; 1,60], p = 0,020). Das Risiko für schwere UE ist unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib demnach gegenüber Sunitinib um etwa 29 % erhöht. Die Gesamtrate der Patienten mit einem SUE lag mit 45,7 % im Pembrolizumab+Axitinib-Arm höher als im Sunitinib-Arm mit 34,8%. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (HR = 2,20 [95 %-KI: 1,63; 2,96], p < 0,001) (siehe Tabelle 4-85).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten von UE sind in Abbildung 4-28 bis Abbildung 4-31 dargestellt.



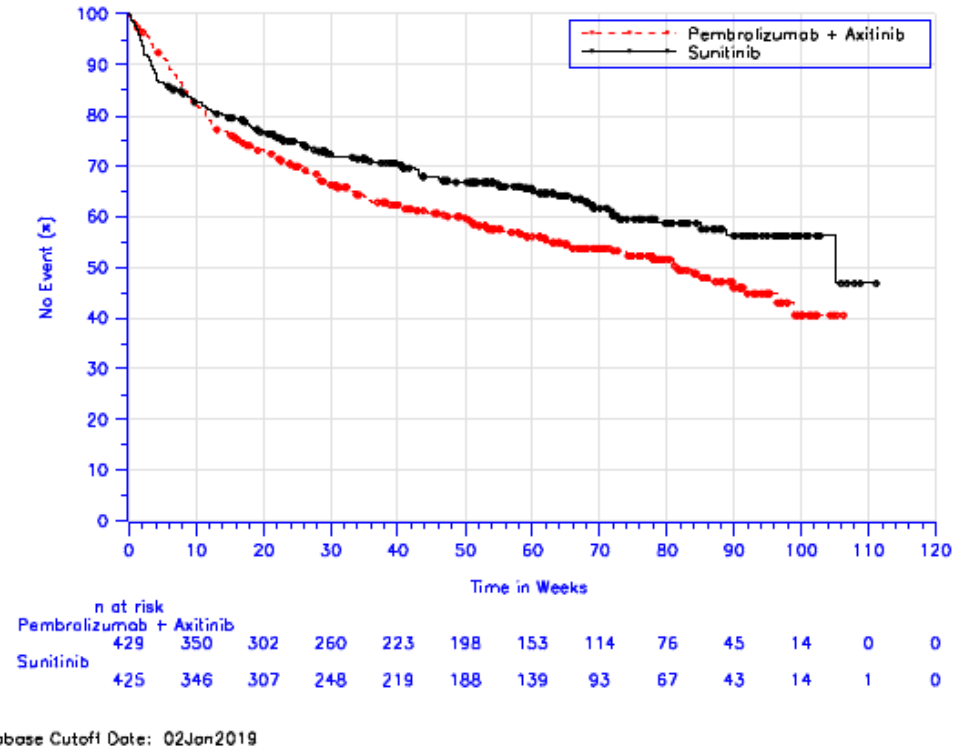

Quelle: [27]

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil



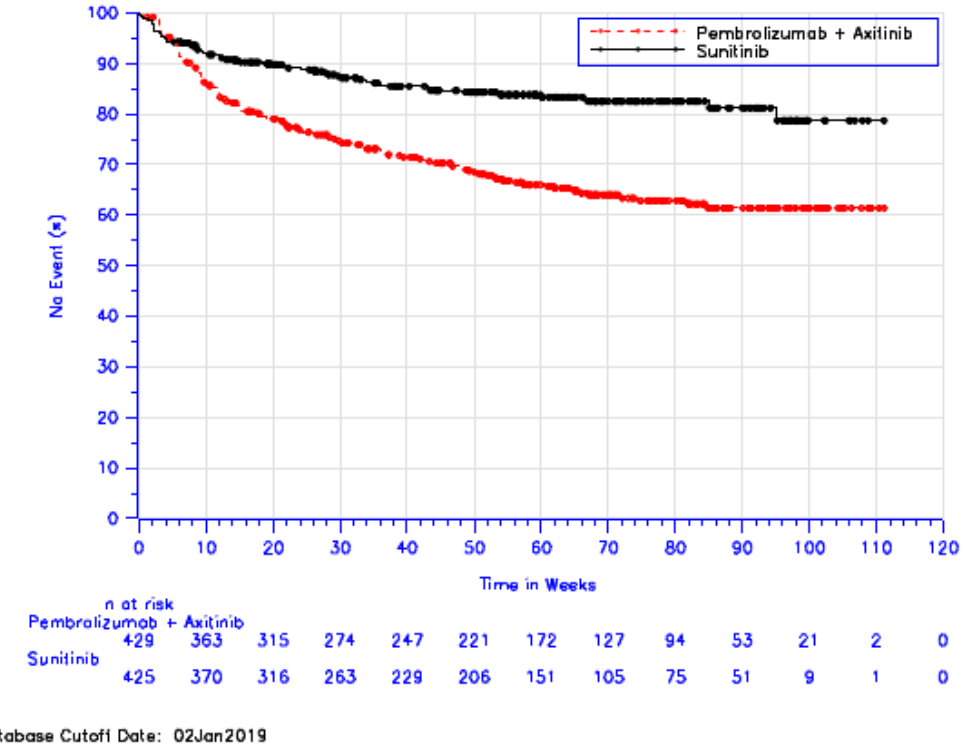

Quelle: [27]

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil




Quelle: [27]

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil




Quelle: [27]

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214**

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche

| UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 423 | 419 (99,1) | 4 (0,1) | 0,26 [0,23; 0,33] | 416 | 411 (98,8) | 5 (1,2) | 0,25 [0,20; 0,30] | 0,773 [0,673; 0,887] | 0,0002 |
| UE Grad ≥ 3 | 423 | 308 (72,8) | 115 (2,7) | 3,55 [2,89; 4,86] | 416 | 335 (80,5) | 81 (1,9) | 2,10 [1,61; 2,33] | 0,653 [0,559; 0,763] | < 0,0001 |
| Schwerwiegende UE | 423 | 243 (57,4) | 180 (42,6) | 7,26 [5,13; 10,18] | 416 | 195 (46,9) | 221 (53,1) | 16,82 [9,36; 20,70] | 1,270 [1,052; 1,534] | 0,0128 |
| Therapieabbruch wegen UE | 423 | 136 (32,2) | 287 (67,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 87 (20,9) | 329 (79,1) | N.A. [27,63; N.A.] | 1,512 [1,154; 1,980] | 0,0025 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell

(3) Log-rank Test

Für nahezu alle Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil der Studie CA209-214 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (99,1 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. 98,8 % unter Sunitinib).

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad ≥ 3) treten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,653 [95 %-KI: 0,559; 0,763], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um etwa 35 % reduziert. SUE treten hingegen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,270 [95 %-KI: 1,052; 1,534], p = 0,0128). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab um 27 % gegenüber Sunitinib erhöht. Die Gesamtrate der Patienten mit einem SUE lag mit 57,4 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm höher als im Sunitinib-Arm mit 46,9 %. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (HR = 1,512 [95 %-KI: 1,154; 1,980], p = 0,0025) (siehe Tabelle 4-86).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten von UE sind in Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-35 dargestellt.

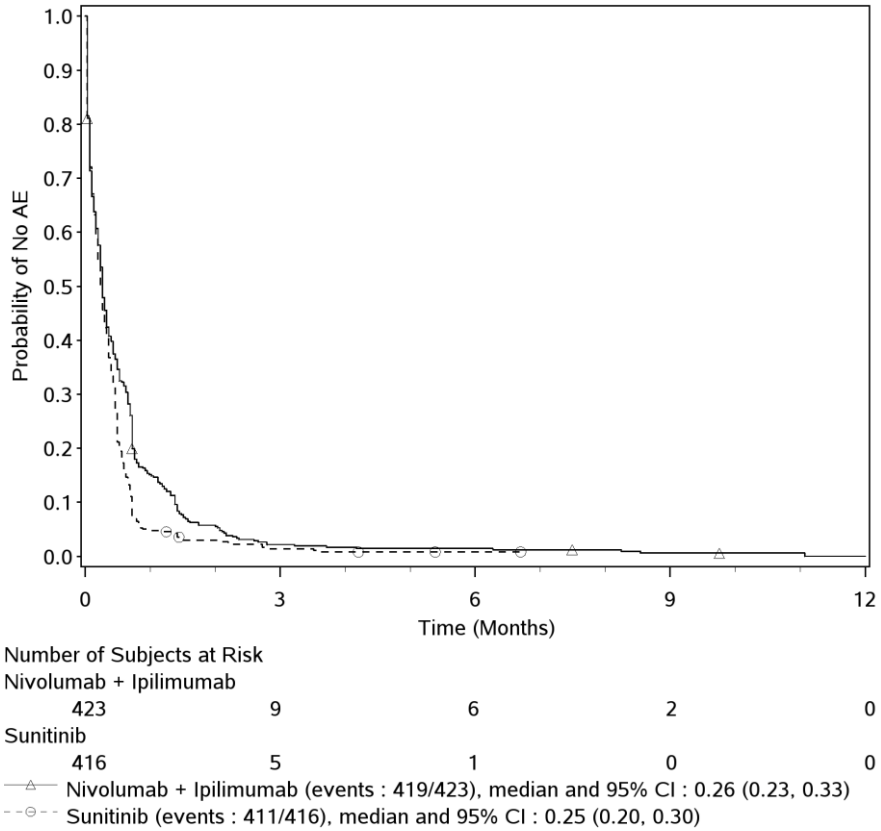



Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

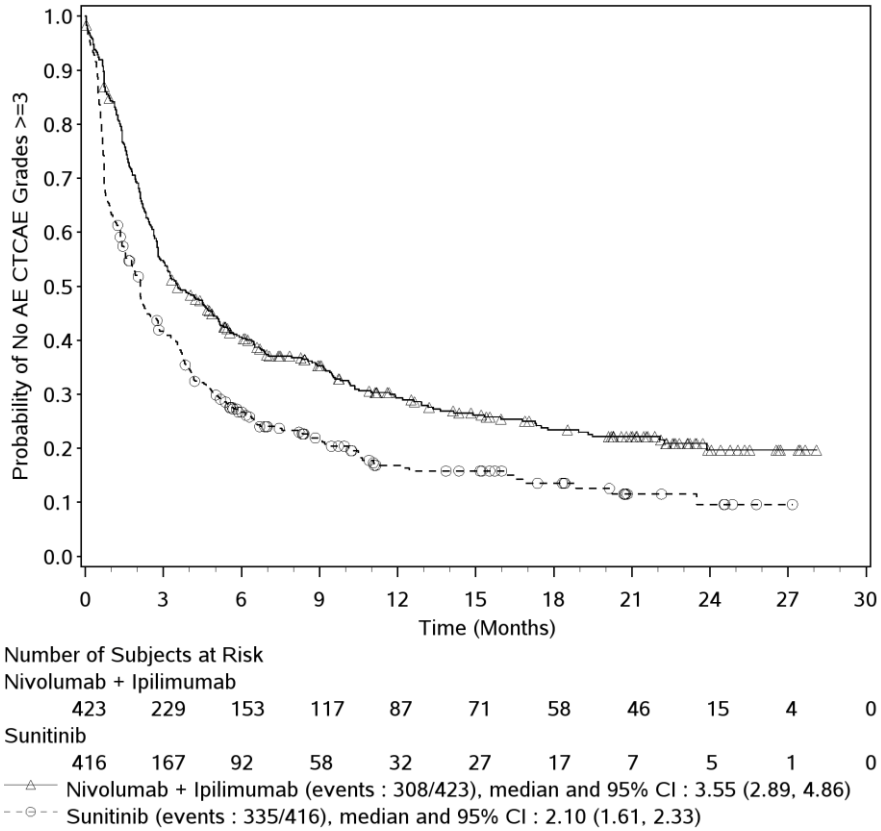



Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

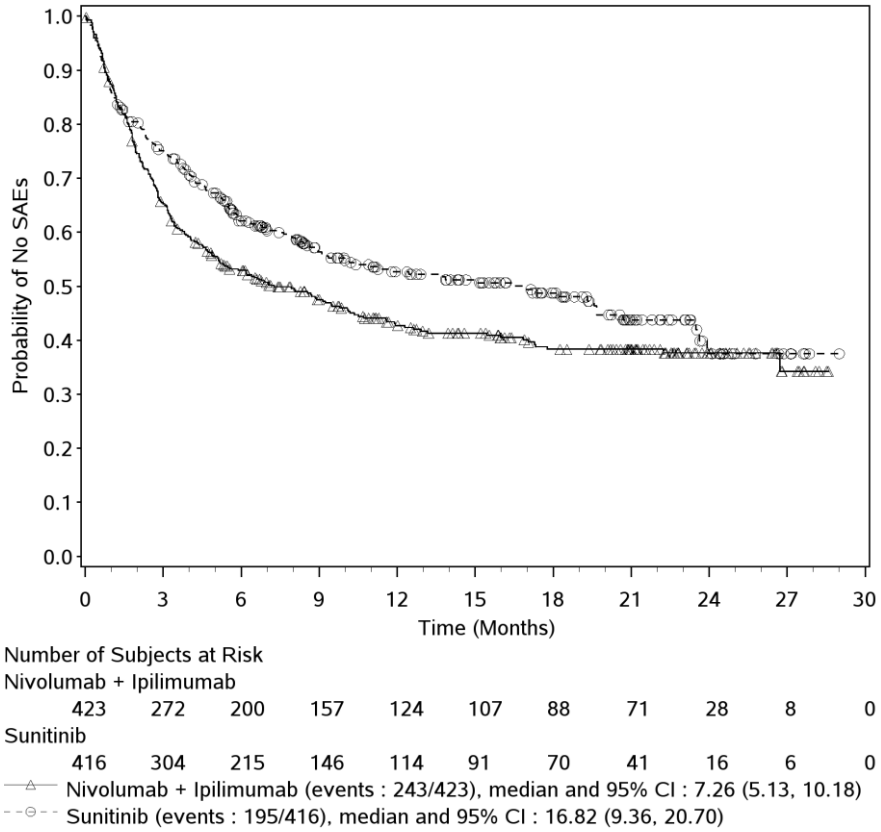



Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum erste SUE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

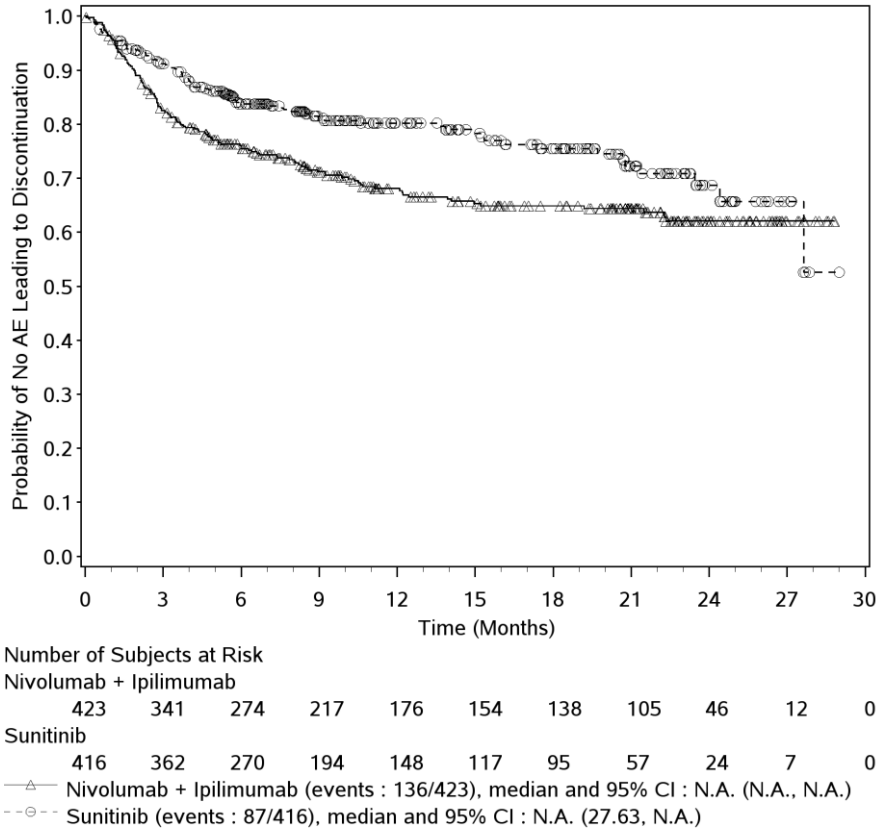



Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

**Hauptanalyse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101**

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) – RCT für indirekte Vergleiche

| UE bis 30 Tage nach Behand-lungsende | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [2] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 72 | 72 (100) | 0 | 0,1 [0,0; 02] | 70 | 69 (98,6) | 1 (1,4) | 0,2 [0,2; 0,4] | 1,109 [0,763; 1,612] | 0,5876 |
| UE Grad ≥ 3 | 72 | 59 (81,9) | 13 (18,1) | 1,9 [1,4; 3,1] | 70 | 48 (68,6) | 22 (31,4) | 2,2 [1,4; 4,1] | 1,079 [0,733; 1,589] | 0,6994 |
| Schwerwiegende UE | 72 | 38 (52,8) | 34 (47,2) | 9,8 [3,5; N.A.] | 70 | 31 (44,3) | 39 (55,7) | 6,5 [3,8; N.A.] | 0,935 [0,577; 1,515] | 0,7867 |
| Therapieabbruch wegen UE | *k. A.* [3] | | | | | | | | | |

Quelle: [28]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) 2-seitiger Log-rank Test

(3) Für Therapieabbruch wegen UE sind keine Ereigniszeitanalysen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus publizierten Quellen verfügbar.

Für nahezu alle Patienten mit ungünstigem Risikoprofil der Studie JAVELIN Renal 101 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (100 % der Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. 98,6 % unter Sunitinib).

Weder für schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad ≥ 3) noch für SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (schwere UE: HR = 1,079 [95 %-KI: 0,733; 1,589], p = 0,6994; SUE: HR = 0,935 [95 %-KI: 0,577; 1,515], p = 0,7867) (siehe Tabelle 4-87).

Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten von UE sind nicht dargestellt. Verfügbare, publizierte Kaplan-Meier-Kurven beziehen sich auf die jeweiligen Gesamtraten an UE einschließlich Progressionsereignissen und sind somit für die vorliegenden Analysen nicht relevant.

**Zusatzanalysen zur Verträglichkeit**

***Zusatzanalyse 1: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT***

Die Ergebnisse für die Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

*Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER*

In der Studie **CA209-9ER** treten in der Gesamtpopulation am häufigsten UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (siehe Tabelle 4-122). Des Weiteren liegen sowohl statistisch signifikante Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für einzelne SOC und PT vor.

Bezogen auf Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil treten die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ am häufigsten auf, für die sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib zeigt (siehe Tabelle 4-122). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf Ebene der SOC und PT lagen sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Auch für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil fassen UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ die häufigsten UE zusammen. Statistisch signifikante Unterschiede liegen für diese beiden SOC nicht vor (siehe Tabelle 4-122). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf Ebene der SOC und PT lagen sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor.

Häufigste UE Grad ≥ 3 betreffen in allen betrachteten Teilpopulationen, d. h. Patienten mit jeglichem Risikoprofil, mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und mit ungünstigem Risikoprofil, Ereignisse der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Untersuchungen“. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (siehe Tabelle 4-123).

„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ist die am häufigsten beobachtete SOC der SUE in allen betrachteten Teilpopulationen. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (siehe Tabelle 4-124).

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch wegen UE bei Patienten, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib erhalten haben, sind Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (6,3 % der Patienten mit jeglichem Risikoprofil), insbesondere des PT „Diarrhö“. Im Sunitinib-Arm treten Therapieabbrüche wegen UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ seltener auf (0,9 % der Patienten mit jeglichem Risikoprofil). Im Gegensatz dazu wird die Therapie mit Sunitinib etwas häufiger wegen UE aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (3,8 % der Patienten mit jeglichem Risikoprofil im Sunitinib-Arm vs. 1,9 % der Patienten mit jeglichem Risikoprofil im Nivolumab+Cabozantinib-Arm) abgebrochen (siehe Tabelle 4-125).

*Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426*

In der Studie **KEYNOTE-426** treten in der Gesamtpopulation von Patienten mit jeglichem Risikoprofil am häufigsten UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und auf. Für diese drei SOC liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib vor (siehe Tabelle 4-126). Des Weiteren liegen sowohl statistisch signifikante Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib für einzelne SOC vor. Ergebnisse zu Ereigniszeitanalysen auf Ebene der PT sind nicht publiziert und können somit im vorliegenden Dossier weder dargestellt noch diskutiert werden.

Häufigste UE Grad ≥ 3 betreffen Ereignisse der SOC „Untersuchungen“ und „Gefäßerkrankungen“. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor (siehe Tabelle 4-127).

„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind die am häufigsten beobachteten SOC der SUE. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor (siehe Tabelle 4-128).

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch wegen UE bei Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben, sind Ereignisse der SOC „Untersuchungen“ (9,1 %), insbesondere der PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Im Sunitinib-Arm treten Therapieabbrüche wegen UE der SOC „Untersuchungen“ seltener (0,5 %) auf. Im Gegensatz dazu wird die Therapie mit Sunitinib etwas häufiger wegen UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (3,1 % der Patienten im Sunitinib-Arm vs. 2,1 % der Patienten im Pembrolizumab+Axitinib-Arm) abgebrochen (siehe Tabelle 4-129).

*Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214*

In der Studie **CA209-214** treten bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil am häufigsten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Für beide SOC liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor (siehe Tabelle 4-130). Des Weiteren liegen sowohl statistisch signifikante Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib für einzelne SOC und PT vor.

Häufigste UE Grad ≥ 3 betreffen Ereignisse der SOC „Untersuchungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor (siehe Tabelle 4-131).

„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind die am häufigsten beobachteten SOC der SUE. Für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor. Weitere statistisch signifikanten Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen größtenteils zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor. Lediglich für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und den PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (siehe Tabelle 4-132).

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch wegen UE bei Patienten, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten haben, sind Ereignisse der SOC „Untersuchungen“ (5,4 %). Im Sunitinib-Arm treten Therapieabbrüche wegen UE der SOC „Untersuchungen“ seltener (1,7 %) auf. Im Gegensatz dazu wird die Therapie mit Sunitinib etwas häufiger wegen UE aus der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (4,3 % der Patienten im Sunitinib-Arm vs. 3,8 % der Patienten im Nivolumab+ Ipilimumab-Arm) abgebrochen (siehe Tabelle 4-133).

*Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101*

In der Studie **JAVELIN Renal 101** treten bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil am häufigsten UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf, statistisch signifikante Unterschiede liegen für diese SOC nicht vor. Statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib vor (siehe Tabelle 4-134).

Häufigste UE Grad ≥ 3 betreffen Ereignisse der SOC „Untersuchungen“ und „Gefäßerkrankungen“. Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib vor. Weitere statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen vereinzelt sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib vor (siehe Tabelle 4-135).

„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind die am häufigsten beobachteten SOC der SUE. Für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab in Kombination mit Axitinib vor. Darüber hinaus liegt ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vor, weitere statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT liegen nicht vor (siehe Tabelle 4-136).

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch wegen UE bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben, sind Ereignisse der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (8,3 %). Im Sunitinib-Arm wurde die Therapie wegen UE dieser SOC nicht abgebrochen. Im Gegensatz dazu wird die Therapie mit Sunitinib etwas häufiger wegen UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (jeweils 2,9 % der Patienten im Sunitinib-Arm vs. 1,4 % der Patienten im Avelumab+Axitinib-Arm) abgebrochen (siehe Tabelle 4-137).

***Zusatzanalyse 2: Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und spezifischen immunvermittelten UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren***

Die Ergebnisse zur Zusatzanalyse 2 – Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifische UE und imUE sind nur für die Studien CA209-9ER und CA209-214 verfügbar und in Anhang 4-G dargestellt.

*Zusatzanalyse 2 – Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und imUE für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER*

Die Auswahl der spezifischen UE wurde in **CA209-9ER** bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Es handelt sich dabei um Ereignisse, die potentiell durch den Wirkmechanismus immunonkologischer Substanzen erklärbar sind. Spezifische UE treten entsprechend vermehrt unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf. Für fast jeden Patienten wurde ein spezifisches UE dokumentiert (93,8 % unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, 83,8 % unter Sunitinib). Am häufigsten handelt es sich um spezifische gastrointestinale UE oder UE der Haut. Schwere spezifische UE (UE Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegende spezifische UE treten bei 35,0 % bzw. 15,9 % der Patienten im Nivolumab+Cabozantinib-Arm und 21,6 % bzw. 5,9 % der Patienten im Sunitinib-Arm auf. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als auch Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sind konsistent zur Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-141).

Spezifische UE, die als immunvermittelte UE (imUE) eingestuft wurden, wurden in der Studie **CA209-9ER** bei der Studienplanung ausgewählt und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Bei der Auswertung wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines spezifischen UE eine immunmodulatorische Therapie erhielten. Immunvermittelte UE wurden vermehrt unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib dokumentiert. Bei 50,0 % der Patienten im Nivolumab+Cabozantinib-Arm tritt ein imUE auf, unter Sunitinib sind es 12,5 %. Am häufigsten handelt es sich um endokrine imUE. Schwere imUE (imUE Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegende imUE treten bei 13,8 % bzw. 9,1 % der Patienten im Nivolumab+Cabozantinib-Arm und 0,9 % bzw. 0,6 % der Patienten im Sunitinib-Arm auf. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als auch Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sind konsistent zur Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-142).

*Zusatzanalyse 2 – Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und imUE für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214*

Die Auswahl spezifische UE wurde in **CA209-214** bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Es handelt sich dabei um Ereignisse, die potentiell durch den Wirkmechanismus immunonkologischer Substanzen erklärbar sind. Die Auswahl entspricht der aus CA209-9ER. Spezifische UE treten entsprechend vermehrt unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf. Für den Großteil der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil wurde ein spezifisches UE dokumentiert (86,3 % unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, 84,6 % unter Sunitinib). Am häufigsten handelt es sich um spezifische endokrine UE, gastrointestinale UE oder UE der Haut. Schwere spezifische UE (UE Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegende spezifische UE treten bei 27,4 % bzw. 22,9 % der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 22,4 % bzw. 5,3 % der Patienten im Sunitinib-Arm auf (siehe Tabelle 4-143).

Spezifische UE, die als immunvermittelte UE (imUE) eingestuft wurden, wurden in **CA209-214** bei der Studienplanung ausgewählt und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Bei der Auswertung wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines spezifischen UE eine immunmodulatorische Therapie erhielten. Die Auswahl entspricht der aus CA209-9ER. Immunvermittelte UE wurden vermehrt unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dokumentiert. Bei 82,5 % der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil im Nivolumab+Ipilimumab-Arm tritt ein imUE auf, unter Sunitinib sind es 75,5 %. Am häufigsten handelte es sich um Diarrhö/Colitis und Rash. Schwere imUE (imUE Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegende imUE treten bei 25,8 % bzw. 22,7 % der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 14,2 % bzw. 5,3 % der Patienten im Sunitinib-Arm auf (siehe Tabelle 4-144).

*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 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Indirekte Vergleiche

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 319/320 (99,7) | 317/320 (99,1) | 0,867 [0,742; 1,014], 0,0651 | 422/429 (98,4) | 425/425 (100) | 0,92 [0,80; 1,06], 0,243 | 0,942 [0,764; 1,163] | 0,5801 |
| UE Grad ≥ 3 | 248/320 (77,5) | 230/320 (71,9) | 0,889 [0,743; 1,064], 0,2051 | 340/429 (79,3) | 315/425 (74,1) | 0,96 [0,83; 1,12], 0,632 | 0,926 [0,733; 1,170] | 0,5196 |
| Schwerwiegende UE | 162/320 (50,6) | 135/320 (42,2) | 1,018 [0,810; 1,280], 0,8740 | 196/429 (45,7) | 148/425 (34,8) | 1,29 [1,04; 1,60], 0,020 | 0,789 [0,576; 1,081] | 0,1397 |
| Therapieabbruch wegen UE | 98/320 (30,6) | 52/320 (16,3) | 1,573 [1,122; 2,203], 0,0080 | 142/429 (33,1) | 63/425 (14,8) | 2,20 [1,63; 2,96], < 0,001 | 0,715 [0,456; 1,122] | 0,1443 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 246/246 (100) | 246/249 (98,8) | 0,837 [0,700; 1,000], 0,0468 | 419/423 (99,1) | 411/416 (98,8) | 0,773 [0,673; 0,887], 0,0002 | 1,083 [0,864; 1,357] | 0,4894 |
| UE Grad ≥ 3 | 192/246 (78,0) | 189/249 (75,9) | 0,835 [0,682; 1,021], 0,0830 | 308/423 (72,8) | 335/416 (80,5) | 0,653 [0,559; 0,763], < 0,0001 | 1,279 [0,991; 1,650] | 0,0586 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Schwerwiegende UE | 126/246 (51,2) | 114/249 (45,8) | 0,899 [0,698; 1,160], 0,4165 | 243/423 (57,4) | 195/416 (46,9) | 1,270 [1,052; 1,534], 0,0128 | 0,708 [0,516; 0,971] | 0,0323 |
| Therapieabbruch wegen UE | 74/246 (30,1) | 46/249 (18,5) | 1,384 [0,957; 2,003], 0,0834 | 136/423 (32,2) | 87/416 (20,9) | 1,512 [1,154; 1,980], 0,0025 | 0,915 [0,579; 1,446] | 0,7047 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | |
| Jegliches UE | 61/61 (100) | 65/66 (98,5) | 0,998 [0,701; 1,421], 0,9859 | 72/72 (100) | 69/70 (98,6) | 1,109 [0,763; 1,612], 0,5876 | 0,900 [0,538; 1,505] | 0,6879 |
| UE Grad ≥ 3 | 48/61 (78,7) | 48/66 (72,7) | 0,859 [0,572; 1,290], 0,4694 | 59/72 (81,9) | 48/70 (68,6) | 1,079 [0,733; 1,589], 0,6994 | 0,796 [0,454; 1,395] | 0,4259 |
| Schwerwiegende UE | 31/61 (50,8) | 34/66 (51,5) | 0,649 [0,394; 1,069], 0,0875 | 38/72 (52,8) | 31/70 (44,3) | 0,935 [0,577; 1,515], 0,7867 | 0,694 [0,347; 1,390] | 0,3027 |
| Therapieabbruch wegen UE | *k. A.*[2] | | | | | | | |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| (2) Für Therapieabbruch wegen UE sind keine Ereigniszeitanalysen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus publizierten Quellen für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib aus JAVELIN Renal 101 verfügbar. | | | | | | | | |

Für Patienten mit jeglichem Risikoprofil zeigen sich im indirekten Vergleich für die Zeit bis zum ersten UE, dem ersten schweren UE (UE Grad ≥ 3), dem ersten SUE als auch Therapieabbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (siehe Tabelle 4-88).

Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil zeigen sich im indirekten Vergleich für die Zeit bis zum ersten UE, dem ersten schweren UE (UE Grad ≥ 3) als auch Therapieabbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Für die Zeit bis zum ersten SUE liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (HR = 0,708 [95 %-KI: 0,516; 0,971], p = 0,0323). Das Risiko für SUE ist demnach unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib um etwa 29 % gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab reduziert (siehe Tabelle 4-88).

Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigen sich im indirekten Vergleich für die Zeit bis zum ersten UE, dem ersten schweren UE (UE Grad ≥ 3) und dem ersten SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Tabelle 4-88). Ein indirekter Vergleich gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE konnte mangels verfügbarer Ereigniszeitanalysen aus der Studie JAVELIN Renal 101 nicht durchgeführt werden.

*Ergebnisse zur Zusatzanalyse 1 – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, UE Grad ≥ 3 und SUE auf Ebene der SOC und PT*

Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen zur Zeit bis zum ersten UE auf Ebene der SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil auf Ebene der SOC für die Zeit bis zum ersten UE liegen nur vereinzelt vor und weisen auf einzelne Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hin (siehe Tabelle 4-138). Bezogen auf UE Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei der SOC „Erkrankungen der Nieren und der Harnwege“. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hinsichtlich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor (siehe Tabelle 4-139). Auch für SUE liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten („Erkrankungen der Nieren und der Harnwege“) und zuungunsten („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) vor (siehe Tabelle 4-140).

Im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab liegen für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil auf Ebene der SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede für einzelne SOC und PT, vorwiegend zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, vor. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigen sich nur für die PT „Pneumonie“, „Myalgie“ und „Pleuraerguss“ (siehe Tabelle 4-138). Für UE Grad ≥ 3 liegen statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom“, „Gefäßerkrankungen“ und „Hypertonie“ vor, die auf einen Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hinweisen (siehe Tabelle 4-139). Für Ereignisse auf Ebene der SOC und PT für SUE zeigen sich demgegenüber statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für die beiden SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ und den PT „Hypertonie“ liegt für SUE ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (siehe Tabelle 4-140).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen auf Ebene der SOC und PT nur vereinzelt vor. Für jegliche UE zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“ sowie die PT „Hypothyreose“ und „Hypertonie“ (siehe Tabelle 4-138). Für UE Grad ≥ 3 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied auf Ebene der SOC und PT zuungunsten (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und vier statistisch signifikante

Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (SOC „Gefäßerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie der PT „Hypertonie“) (siehe Tabelle 4-139). Für Ereignisse auf Ebene der SOC und PT für SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-140).

Insgesamt liegen somit vereinzelte statistisch signifikante Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

*Ergebnisse zur Zusatzanalyse 2 – Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und imUE*

Für spezifische UE und imUE wurde kein indirekter Vergleich berechnet. Zum einen liegen nur Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-214 gleichermaßen operationalisierte Auswertungen wie aus CA209-9ER vor, die einen indirekten Vergleich erlauben würden. Zum anderen wurde die in diesen Studien präspezifizierte Operationalisierung seitens des G-BA bislang als nicht verwertbar eingestuft, da nicht sichergestellt ist, dass alle immunvermittelten UE durch diesen Endpunkt abgebildet werden [68]. Gleichermaßen hat der G-BA auch die in der Studie JAVELIN Renal 101 vorgelegten Operationalisierungen für spezifische immunvermittelte UE als nicht verwertbar eingestuft [69]. Die Auswertungen immunvermittelter UE aus KEYNOTE-426 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zwar grundsätzlich seitens des IQWIG und G-BA herangezogen, jedoch basiert die Auswahl an Ereignissen auf einer prädefinierten Liste von PT, die kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert wird [53]. Den öffentlich zugänglichen Quellen ist die in KEYNOTE-426 verwendete Liste nicht zu entnehmen, sodass auch eine angepasste Auswertung in CA209-9ER nicht möglich ist.

Da für die betrachteten indirekten Vergleiche jeweils nur eine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verfügbar sind, waren keine Meta-Analysen möglich. Ebenso ist eine Prüfung auf Konsistenz mit direkt vergleichenden Studien mangels Verfügbarkeit nicht möglich.

Zur Vergleichbarkeit der jeweils herangezogenen Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit von Subgruppenanalysen aus indirekten Vergleichen ist äußerst limitiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher verzichtet.

#### 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).*

**RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

***Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib***

Studie **CA209-9ER**

- Publikationen [33]
- Studienberichte [62]
- Studienregistereinträge [31, 32]
- Weitere Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.2.1.2
    - Abschnitt 4.3.2.1.3
    - Anhang 4-G

**RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

***Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib***

Studie **KEYNOTE-426**

- Publikationen [29, 36]
- Studienregistereinträge [34, 35]
- Nutzendossier der vorangegangenen Bewertung im Anwendungsgebiet [27]

***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab***
Studie **CA209-214**

- Publikationen [39-46]
- Studienberichte [63, 64]
- Studienregistereinträge [37, 38]
- Nutzendossier der vorangegangenen Bewertung im Anwendungsgebiet [54, 55]
- Weitere Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.2.1.2
    - Abschnitt 4.3.2.1.3
    - Anhang 4-G

***Avelumab in Kombination mit Axitinib***
Studie **JAVELIN Renal 101**

- Publikationen [30, 51, 52]
- Studienregistereinträge [49, 50]
- Nutzendossier der vorangegangenen Bewertung im Anwendungsgebiet [28]

#### 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 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet steht keine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Entsprechend wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Sunitinib vorgelegt. Dazu wurden folgende Studien, die im Rahmen einer systematischen Recherche identifiziert wurden, herangezogen:

- **CA209-9ER:** RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib

- **KEYNOTE-426:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit jeglichem Risikoprofil mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib

- **CA209-214:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib

- **JAVELIN Renal 101:** RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um offene, multizentrische RCT der Evidenzstufe Ib, d. h. der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1) und damit auch die Ergebnisse der indirekten Vergleiche der Ergebnisse dieser Einzelstudien.

Das Verzerrungspotential wurde für alle Studien auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Studienarmen ist für alle Endpunkte von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen; einzig für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotential niedrig, da die fehlende Verblindung für die Erfassung dieses objektiven Endpunkts irrelevant ist.

Die für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien sind hinsichtlich der wesentlichen Merkmale, d. h. eingeschlossenen Patientenpopulation und deren Charakteristika zu Studienbeginn, der Behandlung mit dem Brückenkomparator Sunitinib und der erhobenen Endpunkte, vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Lediglich in der Studie KEYNOTE-426 war die Verteilung der eingeschlossenen Patienten in der bewertungsrelevanten Gesamtpopulation hinsichtlich des Risikoprofils gemäß IMDC leicht unterschiedlich. So waren in KEYNOTE-426 etwas mehr Patienten mit günstigem Risikoprofil und etwas weniger Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen als in CA209-9ER. Der Anteil an Patienten mit intermediärem Risiko, der den größten Anteil in beiden Studien einnahm, war vergleichbar. Innerhalb der jeweiligen Einzelstudien sind die Patienten gleichmäßig auf die jeweiligen beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Risikoprofile verteilt, sodass bei Berücksichtigung der relativen Effektschätzer der Einzelstudien für die Berechnung der indirekten Vergleiche von keiner relevanten Verzerrung auszugehen ist.

Die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche wurden methodisch adäquat durchgeführt. Die zugrundeliegenden Studien weisen eine hohe Evidenzstufe und Qualität auf und sind aufgrund ihrer guten Vergleichbarkeit für einen indirekten Vergleich geeignet.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Für alle übrigen Endpunkte ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene als mäßig einzustufen.

Gleiches gilt für die Bewertung der Nachweise aus der pivotalen Studie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib, dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorangegangenen Bewertungsverfahren der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, i. S. e. einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, erwachsene Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, werden drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen:

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426 für Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab basierend auf den Studien CA209-9ER und CA209-214 für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Avelumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Grundlage aller indirekter Vergleiche ist die Studie CA209-9ER, eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem Brückenkomparator und bis vor kurzem noch geltenden Therapiestandard Sunitinib untersucht. Die vorangegangenen Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten gegenüber Sunitinib. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit anhand der Konfidenzintervalle der Hazard Ratios aus Ereigniszeitanalysen bestimmt. Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden für die Bestimmung des Zusatznutzens die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g herangezogen.

Die folgende Tabelle 4-95 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib basierend auf der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER zusammen. In Tabelle 4-96 sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die jeweiligen Patientenpopulationen gemäß aktueller Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusammengefasst.

Tabelle 4-95: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER

| **Endpunkt CA209-9ER** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib**<br>**Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6, Gesamtstudienpopulation)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Gesamtüberleben | HR = 0,659 [0,497; 0,873], p = 0,0034 |
| **Morbidität** | |
| *Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS* | |
| FKSI-DRS | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 1,33 [0,84; 1,83], p < 0,0001<br>SMD = 0,45 [0,28; 0,61]<br><br>*Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:*<br>MID = 3 Punkte: HR = 0,58 [0,41; 0,83], p = 0,0026<br>MID = 2 Punkte: HR = 0,59 [0,43; 0,80], p = 0,0006 |
| *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS* | |
| EQ-5D-VAS | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 3,48 [1,58; 5,39], p = 0,0004<br>SMD = 0,30 [0,14; 0,47]<br><br>*Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:*<br>MID = 7 Punkte: HR = 0,64 [0,47; 0,86], p = 0,0035<br>MID = 10 Punkte: HR = 0,56 [0,41; 0,78], p = 0,0005 |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | |
| *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19* | |
| FKSI-19 | *Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):*<br>Mittlere Differenz = 2,38 [1,20; 3,56], p < 0,0001<br>SMD = 0,33 [0,17; 0,50] |
| **Verträglichkeit** | |
| *UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung*(1) | |
| Schwere UE (CTCAE ≥ 3) | HR = 0,881 [0,738; 1,052], p = 0,1660 |
| SUE | HR = 1,018 [0,810; 1,280], p = 0,8740 |
| Therapieabbruch wegen UE | HR = 1,576 [1,132; 2,195], p = 0,0066 |

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

Tabelle 4-96: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101

| **Endpunkt ITC** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)**<br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)**<br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)**<br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Gesamtüberleben | HR = 1,117 [0,753; 1,656],<br>p = 0,5819 | HR = 0,940 [0,646; 1,368],<br>p = 0,7484 | HR = 0,795 [0,401; 1,575],<br>p = 0,5104 |
| **Morbidität** | | | |
| *Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS* | | | |
| FKSI-DRS | Mittlere Differenz = 1,33 [0,69; 1,97],<br>p < 0,0001<br>SMD = 0,32 [0,16; 0,47] | Mittlere Differenz = 0,57 [-0,19; 1,33],<br>p = 0,1412<br>SMD = 0,13 [-0,04; 0,29] | Mittlere Differenz = 1,15 [-0,93; 3,22],<br>p = 0,2774<br>SMD = 0,21 [-0,17; 0,58] |
| *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS* | | | |
| EQ-5D-VAS | Mittlere Differenz = 2,01 [-0,56; 4,58],<br>p = 0,1248<br>SMD = 0,12 [-0,03; 0,27] | Mittlere Differenz = 1,97 [-1,65; 5,59],<br>p = 0,2860<br>SMD = 0,09 [-0,08; 0,26] | Mittlere Differenz = 0,98 [-6,59; 8,55],<br>p = 0,7998<br>SMD = 0,05 [-0,33; 0,43] |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19* | | | |
| FKSI-19 | *k. A.*[(1)] | Mittlere Differenz = -0,49 [-2,25; 1,27],<br>p = 0,5849<br>SMD = -0,05 [-0,21; 0,12] | Mittlere Differenz = 0,84 [-3,40; 5,08],<br>p = 0,6978<br>SMD = 0,07 [-0,30; 0,45] |

| **Endpunkt ITC** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)**<br><br>**Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib**<br>**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Verträglichkeit** | | | |
| *UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung* | | | |
| Schwere UE (CTCAE ≥ 3) | HR = 0,926 [0,733; 1,170], p = 0,5196 | HR = 1,279 [0,991; 1,650], p = 0,0586 | HR = 0,796 [0,454; 1,395], p = 0,4259 |
| SUE | HR = 0,789 [0,576; 1,081], p = 0,1397 | HR = 0,708 [0,516; 0,971], p = 0,0323 | HR = 0,694 [0,347; 1,390], p = 0,3027 |
| Therapieabbruch wegen UE | HR = 0,715 [0,456; 1,122], p = 0,1443 | HR = 0,915 [0,579; 1,446], p = 0,7047 | *k. A.*[(2)] |

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*; HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Für Patienten mit jeglichem Risikoprofil liegen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 aus der Studie KEYNOTE-426 für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.

(2) Für Therapieabbruch wegen UE sind keine Ereigniszeitanalysen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus publizierten Quellen für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib aus JAVELIN Renal 101 verfügbar.

**Endpunktkategorie Mortalität**

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib führt in der pivotalen Studie CA209-9ER im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (HR = 0,659 [95 %-KI: 0,497; 0,873], p = 0,0034) (siehe Tabelle 4-43). Sunitinib stellte bis vor kurzem noch den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und war damit auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorangegangenen Nutzenbewertungen der bereits zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen. Die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten entsprechend gegenüber Sunitinib. Unter Berücksichtigung einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV liegt aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Studie CA209-9ER hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Zusatznutzen vor, der vergleichbar zu den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Auch die ergänzend dargestellten Auswertungen aus den Kaplan-Meier-Kurven zu den abgeleiteten Überlebensraten, dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen sowie der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens bestätigen den hohen, mit den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen vergleichbaren Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Dabei ist insbesondere die bislang höchste erreichte Krankheitskontrollrate, d. h. der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung, von fast 90 % hervorzuheben. Darüber hinaus erreichen fast 10 % der Patienten eine komplette Remission, die wiederum eine Langzeitremission ermöglicht (siehe Tabelle 4-49).

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und den jeweiligen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil: HR = 1,117 [95 %-KI: 0,753; 1,656], p = 0,5819; Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,940 [95 %-KI: 0,646; 1,368], p = 0,7484; Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,795 [95 %-KI: 0,401; 1,575], p = 0,5104) (siehe Tabelle 4-51).

**Endpunktkategorie Morbidität**

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

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich in der pivotalen Studie CA209-9ER für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2 (SMD = 0,45 [95 %-KI: 0,28; 0,61]) (siehe Tabelle 4-54). Somit liegt hinsichtlich der

Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor. Dieser Vorteil bestätigt sich in den ergänzend dargestellten Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 3 (HR = 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,83], p = 0,0026) bzw. 2 Punkten (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,80], p = 0,0006) (siehe Tabelle 4-55). Aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik in der Studie CA209-9ER liegt für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vor. Bislang konnte nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ebenfalls ein Vorteil gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Symptomatik bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil gezeigt werden.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich dieser positive Effekt von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf die krankheitsbedingte Symptomatik ebenfalls in einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt, auch wenn die untere Grenze des 95 %-KI nur knapp unterhalb des Werts von 0,2 liegt, ab dem von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann (SMD = 0,32 [95 %-KI: 0,16; 0,47]) (siehe Tabelle 4-59). Für die indirekten Vergleiche mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich in der Studie CA209-9ER ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,30 [95 %-KI: 0,14; 0,47]). Jedoch zeigen die Ergebnisse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 7 (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,47; 0,86], p = 0,0035) bzw. 10 Punkte (HR = 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,78], p = 0,0005) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (siehe Tabelle 4-66). Somit liegt hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor. Damit ist Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib die erste Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination, die sich vorteilhaft auf den Gesundheitszustand auswirkt.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (siehe Tabelle 4-71).

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die Endpunkte zur Morbidität ein robuster, klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS vor. Auch für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich vorteilhafte Effekte. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA liegen keine klinisch relevanten Unterschiede vor, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil zeigen.

**Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens FKSI-19 untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 zeigen sich in der Studie CA209-9ER statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der mittleren Änderung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bei Betrachtung des Hedges' g kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,33 [95 %-KI: 0,17; 0,50]) (siehe Tabelle 4-78).

In den indirekten Vergleichen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sowie Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 vor (siehe Tabelle 4-81). Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 kein klinisch relevanter Unterschied für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib bzw. gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA vor.

**Endpunktkategorie Verträglichkeit**

In der Studie CA209-9ER zeigen sich hinsichtlich der Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtraten an schweren UE (UE Grad ≥ 3) und SUE. Für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (HR = 1,576 [95 %-KI: 1,132; 2,195], p = 0,0066) (siehe Tabelle 4-84). Unter Berücksichtigung der positiven Effekte auf das Gesamtüberleben, die Symptomatik und den Gesundheitszustand ist eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund dieses Nachteils jedoch nicht gerechtfertigt.

In den indirekten Vergleichen zeigen sich überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten an schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE. Nur für die Zeit bis zum Auftreten von SUE liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil vor (HR = 0,708 [95 %-KI: 0,516; 0,971], p = 0,0323) (siehe Tabelle 4-88).

*Zusatzanalysen zur Bewertung der Verträglichkeit*

Auf Ebene der SOC und PT liegen sowohl in der Einzelstudie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib als auch in den indirekten Vergleichen mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß aktueller Festlegung des G-BA vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (siehe Anhang 4-G). Einzelne Patienten können von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ggf. profitieren, das Ergebnis zum Zusatznutzen bleibt davon jedoch unberührt.

Spezifische immunvermittelte UE sind unter einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, wie Nivolumab, aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten und treten entsprechend häufiger auf als unter einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor wie Sunitinib. Das Management dieser UE erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische oder diagnostische Maßnahmen. Die meisten immunvermittelten UE sind, sofern frühzeitig erkannt und adäquat behandelt, reversibel [5]. Aufgrund des bereits über viele Jahre hinweg gut untersuchten Nebenwirkungsprofils von Nivolumab und entsprechend entwickelten und wirkungsvoll eingesetzten Behandlungsalgorithmen im Umgang mit UE unter Nivolumab, ist davon auszugehen, dass die unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auftretenden Nebenwirkungen gut handhabbar sind. Dies trifft auch auf die in CA209-9ER aufgetretenen UE zu, welche sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen decken (siehe Anhang 4-G). Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter Nivolumab – und damit auch unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib – sind der Fachinformation von Nivolumab zu entnehmen (vgl. auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 M) [6].

**Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Für ***Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber Sunitinib***, dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorangegangenen Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer,

- **Morbidität** eine Abschwächung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS,

- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein deutlicher positiver Effekt auf die Lebensqualität gemäß FKSI-19 sowie

- **Verträglichkeit** ein akzeptables und handhabbares Nebenwirkungsprofil, das die positiven Effekte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht einschränkt.

Für ***Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA***, d. h. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer,

- **Morbidität** ein vergleichbarer Einfluss auf die krankheitsbezogenen Symptome und den Gesundheitszustand, basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sogar ein deutlicher Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS,

- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein vergleichbarer Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

- **Verträglichkeit** ein adäquates Sicherheitsprofil, hinsichtlich einzelner Ergebnisse auch vorteilhafte Effekte, sodass einzelne Patienten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ggf. profitieren können.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV. Der Zusatznutzen beruht insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbedingter Symptome und für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zudem ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen ist begründet durch eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung krankheitsbedingter Symptome im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil, und ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. In Bezug auf das Sicherheitsprofil liegen darüber hinaus für bestimmte Aspekte auch Vorteile vor, die im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten einen höheren Nutzen bedeuten können.

### 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 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Erstlinienpatienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom | Zusatznutzen gegenüber Sunitinib[a]:<br>erheblich<br><br>Zusatznutzen gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen[b]:<br>nicht quantifizierbar |
| a: Sunitinib stellte im vorliegenden Anwendungsgebiet bis vor kurzem den Therapiestandard dar und war zweckmäßige Vergleichstherapie in den Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib i. S. e. einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.<br>b: Die Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) stellen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung durch den G-BA dar. | |

## 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 Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der seitens des G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten RCT identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Sunitinib eignen. Es wurden daher drei adjustierte indirekte Vergleiche berechnet, die für den Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie die beste verfügbare Evidenz darstellen. Für die indirekten Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib sind folgende RTC verfügbar:

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426 für Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab basierend auf den Studien CA209-9ER und CA209-214 für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)

- Indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib mit Avelumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Studien CA209-9ER und JAVELIN Renal 101 für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design (allgemeine Merkmale und Vergleichbarkeit der Behandlung, Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext), ihrer Patientenpopulation (Anwendungsgebiet, Patientencharakteristika, mögliche Effektmodifikatoren) sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind. Die Studien für die indirekten Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegen die seitens des G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aus Sicht von BMS hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann somit über die im Dossier berechneten indirekten Vergleiche abgeleitet werden.

### 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 2005[20], Molenberghs 2010[21]). 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 2006[22]) 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

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] 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.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) 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.

[23] 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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3925/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf.
5. Grimm MO, Oppel-Heuchel H, Foller S (2018): [Treatment with PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors : Immune-mediated side effects]. (Therapie mit PD-1/PD-L1- und CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitoren : Immunvermittelte Nebenwirkungen.).Der Urologe Ausg A; 57(5):543-51.
6. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-204.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
9. Bristol-Myers Squibb (2011): Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.

10. MSD (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Pfizer (2012): Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Merck (2017): Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Pfizer (2006): SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 27.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. (2007): Development and Validation of a Scale to Measure Disease-Related Symptoms of Kidney Cancer. Value in Health; 10(4):285-93.
15. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A (2007): Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics; 25(5):365-84.
16. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. (2006): Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). The journal of supportive oncology; 4(4):191-9.
17. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K, et al. (2013): Development and Initial Validation of the NCCN/FACT Symptom Index for Advanced Kidney Cancer. Value in Health; 16(5):789-96.
18. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D (2013): General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). Cancer; 119(2):429-37.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes; 5:70-.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 20. Oktober 2016. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tivozanib. Vom 19. April 2018. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_BAnz.pdf.
22. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 04.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
23. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 04.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.

24. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2018): Nivolumab (Opdivo®) Modul 4I Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV Nivolumab. Vom 21. Februar 2019. [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5989/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_ZD.pdf.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology; 50(6):683-91.
27. MSD SHARP & DOHME GMBH (2019): Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.
28. Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH (2019): Avelumab (Bavencio®) Modul 4A Zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf.
29. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. (2019): Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 380(12):1116-27.
30. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. (2019): Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 380(12):1103-15.
31. Bristol-Myers Squibb, Exelixis, Ono Pharmaceutical Co. Ltd (2017): CA209-9ER|2017-000759-20 - A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT03141177). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177
32. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (2017-000759-20). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20
33. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. (2021): Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 384(9):829-41.
34. Merck Sharp & Dohme Corp (2016): 3475-426|2016-000588-17|163460|MK-3475-426|KEYNOTE-426 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) (NCT02853331). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331

35. Merck Sharp & Dohme Corp - a subsidiary of Merck & Co. Inc. (2016): MK-3475-426 - A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) (2016-000588-17). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17
36. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. (2020): Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 21(12):1563-73.
37. Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd (2014): CA209-214|2014-001750-42 - Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) (NCT02231749). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749
38. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-214 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (2014-001750-42). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42
39. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. (2018): Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 378(14):1277-90.
40. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. (2019): Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 20(10):1370-85.
41. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. (2020): Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. J Immunother Cancer; 8(2)
42. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. (2019): Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 20(2):297-310.
43. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. (2021): Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research; 27(1):78-86.
44. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. (2020): Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open; 5(6)

45. Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. (2020): Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. Japanese journal of clinical oncology; 50(1):12-9.
46. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, et al. (2020): Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. Eur Urol; 77(4):449-53.
47. Goekbuget N, Goethe University (2017): EUDRACT: 2016-000706-12 - Randomized Phase-II Study of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Standard of Care in Untreated and Advanced Non-clear Cell RCC (NCT03075423). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075423
48. Goethe University Frankfurt (2017): SUNNIFORECAST - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (2016-000706-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12
49. Pfizer (2016): B9991003|2015-002429-20|JAVELIN RENAL 101 - A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101) (NCT02684006). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006
50. Pfizer Inc. East 42nd Street New York NY10017 (2016): B9991003 - A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (Msb0010718c) in Combination with Axitinib (Inlyta®) Versus Sunitinib (Sutent®) ) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (2015-002429-20). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20
51. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. (2020): Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Annals of Oncology; 31(8):1030-9.
52. Uemura M, Tomita Y, Miyake H, Hatakeyama S, Kanayama HO, Numakura K, et al. (2020): Avelumab plus axitinib vs sunitinib for advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from JAVELIN Renal 101. Cancer science; 111(3):907-23.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 887 Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-502.pdf.
54. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Nivolumab (OPDIVO®) Modul 4J Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04_Modul4J_Nivolumab.pdf.
55. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Ipilimumab (YERVOY®) Modul 4 E Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Nivolumab. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2931/2019-02-04_Modul4E_Ipilimumab.pdf.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte - Nr. 766 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte - Nr. 794 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Addendum zu den Aufträgen A19-11 und A19-12. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3090/2019-08-15_Addendum-IQWiG_Nivolumab-nAWG_D-439.pdf.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte - Nr. 767 Ipilimumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2932/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab_nAWG_D-440.pdf.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 885 Avelumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3420/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 901 Avelumab (Nierenzellkarzinom) - Addendum zum Auftrag A19-95. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3502/2020-05-14_Addendum-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 902 Avelumab (Nierenzellkarzinom) - 2. Addendum zum Auftrag A19-95. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3503/2020-05-14_Addendum2-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf.
62. Bristol-Myers Squibb (2020): NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA2099ER. 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.
63. Bristol-Myers Squibb Company (2017): Nivolumab Interim Clinical Study Report for Study CA209214 A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma (Checkmate 214, Checkpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 214).
64. Bristol-Myers Squibb Company (2017): Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209-214 A Phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma (Checkmate 214, Checkpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 214).
65. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. (2019): Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. Journal of Clinical Oncology; 37(15_suppl):4500.
66. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. (2018): Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clinical genitourinary cancer; 16(6):e1101-e15.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 28.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG.pdf.
70. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
71. Motzer RJ, Robbins PB, Powles T, Albiges L, Haanen JB, Larkin J, et al. (2020): Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. Nat Med; 26(11):1733-41.
72. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. (2019): Protocol JAVELIN Renal 101 Clinical Trial. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1816047/suppl_file/nejmoa1816047_protocol.pdf.

## 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[24]] – 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 |

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

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

Tabelle 4-98: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2021 March 10 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp renal cell carcinoma/ | 155.354 |
| 2 | exp kidney carcinoma/ | 74.538 |
| 3 | exp kidney tumor/ | 134.523 |
| 4 | exp kidney cancer/ | 113.403 |
| 5 | renal cell canc*.mp. | 5.640 |
| 6 | renal cell carc*.mp. | 63.721 |
| 7 | rcc.mp. | 27.953 |
| 8 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 | 142.945 |
| 9 | renal*.mp. | 904.216 |
| 10 | kidney*.mp. | 1.329.465 |
| 11 | urinary*.mp. | 540.028 |
| 12 | nephr*.mp. | 455.317 |
| 13 | Grawitz*.mp. | 133 |
| 14 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 2.019.276 |
| 15 | cancer*.mp. | 3.807.439 |
| 16 | car#ino*.mp. | 1.564.218 |
| 17 | adeno#ar#ino*.mp. | 292.976 |
| 18 | adenom*.mp. | 154.540 |
| 19 | tumo?r*.mp. | 3.261.863 |
| 20 | neoplasm*.mp. | 808.278 |
| 21 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 5.554.089 |
| 22 | 14 and 21 | 423.143 |
| 23 | hypernephrom*.mp. | 1.080 |
| 24 | 22 or 23 or 8 | 427.079 |
| 25 | random*.tw. | 1.645.929 |
| 26 | placebo*.mp. | 471.705 |
| 27 | double-blind*.tw. | 218.829 |

| **Datenbankname** | EMBASE | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2021 March 10 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 28 | 25 or 26 or 27 | 1.906.227 |
| 29 | 24 and 28 | 29.968 |
| 30 | exp nivolumab/ | 20.909 |
| 31 | nivolumab*.mp. | 21.947 |
| 32 | opdivo*.mp. | 744 |
| 33 | BMS-936558.mp. | 504 |
| 34 | ONO-4538.mp. | 232 |
| 35 | MDX-1106.mp. | 328 |
| 36 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 | 22.051 |
| 37 | exp cabozantinib/ | 4.082 |
| 38 | cabozantinib*.mp. | 4.266 |
| 39 | cabometyx*.mp. | 83 |
| 40 | XL-184.mp. | 631 |
| 41 | BMS-907351.mp. | 51 |
| 42 | 37 or 38 or 39 or 40 or 41 | 4.486 |
| 43 | 29 and 36 and 42 | 176 |

Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Datenbankname** | MEDLINE | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 10, 2021 | |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 10, 2021 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp Carcinoma, Renal Cell/ | 34.277 |
| 2 | exp Kidney Neoplasms/ | 75.983 |
| 3 | renal cell carc*.mp. | 34.031 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE |
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 10, 2021 |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 10, 2021 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 4 | renal cell canc*.mp. | 3.128 |
| 5 | rcc.mp. | 13.501 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 82.656 |
| 7 | renal*.mp. | 657.360 |
| 8 | kidney*.mp. | 841.115 |
| 9 | urinary*.mp. | 418.906 |
| 10 | nephr*.mp. | 245.938 |
| 11 | Grawitz*.mp. | 184 |
| 12 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 1.433.105 |
| 13 | cancer*.mp. | 1.684.268 |
| 14 | car#ino*.mp. | 990.537 |
| 15 | adeno#ar#ino*.mp. | 230.841 |
| 16 | adenom*.mp. | 114.585 |
| 17 | tumo?r*.mp. | 2.021.625 |
| 18 | neoplasm*.mp. | 2.873.901 |
| 19 | 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 | 3.883.076 |
| 20 | 12 and 19 | 263.630 |
| 21 | hypernephrom*.mp. | 1.330 |
| 22 | 6 or 20 or 21 | 266.426 |
| 23 | randomized controlled trial.pt. | 524.500 |
| 24 | randomized.mp. | 823.884 |
| 25 | placebo.mp. | 205.929 |
| 26 | 23 or 24 or 25 | 881.325 |
| 27 | 22 and 26 | 8.620 |
| 28 | exp Nivolumab/ | 2.975 |
| 29 | nivolumab*.mp. | 4.796 |
| 30 | opdivo*.mp. | 57 |
| 31 | BMS-936558.mp. | 15 |
| 32 | ONO-4538.mp. | 12 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 10, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 10, 2021 | |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 10, 2021 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 33 | MDX-1106.mp. | 4 |
| 34 | 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 | 4.804 |
| 35 | cabozantinib*.mp. | 799 |
| 36 | cabometyx*.mp. | 9 |
| 37 | XL-184.mp. | 21 |
| 38 | BMS-907351.mp. | 4 |
| 39 | 35 or 36 or 37 or 38 | 811 |
| 40 | 27 and 34 and 39 | 26 |

Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Database | |
| **Suchoberfläche** | The Cochrane Library | |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | uneingeschränkt | |
| **Suchfilter** | keine Einschränkung | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees | 953 |
| 2 | MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees | 1.205 |
| 3 | renal* | 70.411 |
| 4 | kidney* | 55.670 |
| 5 | urinary* | 46.744 |
| 6 | nephr* | 33.339 |
| 7 | Grawitz* | 4 |
| 8 | #3 or #4 or #5 or #6 or #7 | 132.635 |
| 9 | cancer* | 188.072 |
| 10 | carcino* | 45.137 |
| 11 | adenocarcino* | 11.362 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Database |
| **Suchoberfläche** | The Cochrane Library |
| **Datum der Suche** | 10.03.2021 |
| **Zeitsegment** | uneingeschränkt |
| **Suchfilter** | keine Einschränkung |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 12 | adenom* | 4.417 |
| 13 | tumor* | 68.556 |
| 14 | tumour* | 13.562 |
| 15 | neoplasm* | 81.208 |
| 16 | #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 | 229.835 |
| 17 | #8 and #16 | 21.177 |
| 18 | hypernephrom* | 11 |
| 19 | #1 or #2 or #17 or #18 | 21.194 |
| 20 | MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees | 459 |
| 21 | nivolumab* | 1.877 |
| 22 | opdivo* | 110 |
| 23 | BMS-936558 | 144 |
| 24 | ONO-4538 | 75 |
| 25 | MDX-1106 | 25 |
| 26 | #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 | 1.886 |
| 27 | cabozantinib* | 341 |
| 28 | cabometyx* | 11 |
| 29 | XL-184 | 3 |
| 30 | BMS-907351 | 3 |
| 31 | #27 or #28 or #29 or #30 | 343 |
| 32 | #19 and #26 and #31 | 44 |
| | Einschränkung: trials | 44 |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### *Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel*

Die Suchstrategie ist identisch zu Anhang 4-A1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

### *Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Tabelle 4-101: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2021 March 15 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp renal cell carcinoma/ | 15.407 |
| 2 | exp kidney carcinoma/ | 74.626 |
| 3 | exp kidney tumor/ | 134.663 |
| 4 | exp kidney cancer/ | 113.529 |
| 5 | renal cell canc*.mp. | 5.645 |
| 6 | renal cell carc*.mp. | 63.794 |
| 7 | rcc.mp. | 27.971 |
| 8 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 | 143.100 |
| 9 | renal*.mp. | 905.206 |
| 10 | kidney*.mp. | 1.331.120 |
| 11 | urinary*.mp. | 540.622 |
| 12 | nephr*.mp. | 455.828 |
| 13 | Grawitz*.mp. | 133 |
| 14 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 2.021.735 |
| 15 | cancer*.mp. | 3.814.793 |
| 16 | car#ino*.mp. | 1.568.789 |
| 17 | adeno#ar#ino*.mp. | 293.773 |
| 18 | adenom*.mp. | 154.961 |
| 19 | tumo?r*.mp. | 3.268.351 |
| 20 | neoplasm*.mp. | 809.432 |
| 21 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 5.564.596 |
| 22 | 14 and 21 | 423.785 |
| 23 | hypernephrom*.mp. | 1.081 |
| 24 | 22 or 23 or 8 | 427.725 |
| 25 | random*.tw. | 1.648.648 |
| 26 | placebo*.mp. | 472.379 |
| 27 | double-blind*.tw. | 219.110 |
| 28 | 25 or 26 or 27 | 1.909.324 |

| **Datenbankname** | EMBASE | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2021 March 15 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 29 | 24 and 28 | 30.035 |
| *Suche nach Pembrolizumab + Axitinib* | | |
| 30 | exp pembrolizumab/ | 18.781 |
| 31 | pembrolizumab*.mp. | 19.750 |
| 32 | keytruda*.mp. | 835 |
| 33 | MK-3475.mp. | 674 |
| 34 | SCH-900475.mp. | 7 |
| 35 | Lambrolizumab*.mp. | 103 |
| 36 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 | 19.896 |
| 37 | exp axitinib/ | 5.207 |
| 38 | axitinib*.mp. | 5.342 |
| 39 | inlyta*.mp. | 247 |
| 40 | AG-013736.mp. | 603 |
| 41 | AG-13736.mp. | 26 |
| 42 | 37 or 38 or 39 or 40 or 41 | 5.373 |
| 43 | 36 and 42 | 602 |
| 44 | 29 and 43 | 121 |
| *Suche nach Avelumab + Axitinib* | | |
| 45 | exp avelumab/ | 2929 |
| 46 | avelumab*.mp. | 3061 |
| 47 | bavencio*.mp. | 149 |
| 48 | MSB-0010718C.mp. | 105 |
| 49 | 45 or 46 or 47 or 48 | 3077 |
| 50 | 49 and 42 | 394 |
| 51 | 29 and 50 | 101 |
| *Suche nach Nivolumab + Ipilimumab* | | |
| 52 | exp nivolumab/ | 20.984 |
| 53 | nivolumab*.mp. | 22.023 |
| 54 | opdivo*.mp. | 745 |
| 55 | BMS-936558.mp. | 504 |
| 56 | ONO-4538.mp. | 232 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2021 March 15 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 57 | MDX-1106.mp. | 328 |
| 58 | 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 | 22.127 |
| 59 | exp ipilimumab/ | 15.778 |
| 60 | ipilimumab*.mp. | 16.430 |
| 61 | yervoy*.mp. | 822 |
| 62 | BMS-734016.mp. | 31 |
| 63 | MDX-010.mp. | 311 |
| 64 | MDX-CTLA-4.mp. | 311 |
| 65 | 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 | 16.452 |
| 66 | 58 and 65 | 9.390 |
| 67 | 29 and 66 | 465 |

Tabelle 4-102: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 15, 2021 | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 15, 2021 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp Carcinoma, Renal Cell/ | 40.529 |
| 2 | exp Kidney Neoplasms/ | 85.350 |
| 3 | renal cell carc*.mp. | 45.918 |
| 4 | renal cell canc*.mp. | 4.091 |
| 5 | rcc.mp. | 19.141 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 99.179 |
| 7 | renal*.mp. | 783.530 |
| 8 | kidney*.mp. | 974.334 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE |
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 15, 2021 |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 15, 2021 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 9 | urinary*.mp. | 486.611 |
| 10 | nephr*.mp. | 295.310 |
| 11 | Grawitz*.mp. | 197 |
| 12 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 1.684.941 |
| 13 | cancer*.mp. | 2.254.675 |
| 14 | car#ino*.mp. | 1.202.854 |
| 15 | adeno#ar#ino*.mp. | 278.205 |
| 16 | adenom*.mp. | 133.442 |
| 17 | tumo?r*.mp. | 2.516.574 |
| 18 | neoplasm*.mp. | 3.299.913 |
| 19 | 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 | 4.798.297 |
| 20 | 12 and 19 | 317.995 |
| 21 | hypernephrom*.mp. | 1.402 |
| 22 | 6 or 20 or 21 | 321.492 |
| 23 | randomized controlled trial.pt. | 606.621 |
| 24 | randomized.mp. | 1.037.115 |
| 25 | placebo.mp. | 251.736 |
| 26 | 23 or 24 or 25 | 1.108.119 |
| 27 | 22 and 26 | 10.810 |
| *Suche nach Pembrolizumab + Axitinib* | | |
| 28 | pembrolizumab*.mp. | 7.874 |
| 29 | keytruda*.mp. | 128 |
| 30 | lambrolizumab*.mp. | 24 |
| 31 | MK-3475.mp. | 66 |
| 32 | SCH-900475.mp. | 2 |
| 33 | 28 or 29 or 30 or 31 or 32 | 7.903 |
| 34 | exp Axitinib/ | 765 |
| 35 | axitinib*.mp. | 1.439 |
| 36 | inlyta*.mp. | 18 |

| **Datenbankname** | MEDLINE |
|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 15, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 15, 2021 |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 |
| **Zeitsegment** | 1946 to March 15, 2021 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [70] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 37 | AG-013736.mp. | 42 |
| 38 | AG-13736.mp. | 1 |
| 39 | 34 or 35 or 36 or 37 or 38 | 1.444 |
| 40 | 33 and 39 | 127 |
| 41 | 27 and 40 | 29 |
| *Suche nach Avelumab + Axitinib* | | |
| 42 | avelumab*.mp. | 884 |
| 43 | bavencio*.mp. | 22 |
| 44 | MSB-0010718C.mp. | 3 |
| 45 | 42 or 43 or 44 | 886 |
| 46 | 39 and 45 | 109 |
| 47 | 27 and 46 | 28 |
| *Suche nach Nivolumab + Ipilimumab* | | |
| 48 | exp Nivolumab/ | 5.490 |
| 49 | nivolumab*.mp. | 9.615 |
| 50 | opdivo*.mp. | 107 |
| 51 | BMS-936558.mp. | 25 |
| 52 | ONO-4538.mp. | 25 |
| 53 | MDX-1106.mp. | 6 |
| 54 | 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 | 9.631 |
| 55 | exp Ipilimumab/ | 3.132 |
| 56 | ipilimumab*.mp. | 5.619 |
| 57 | yervoy*.mp. | 68 |
| 58 | BMS-734016.mp. | 3 |
| 59 | MDX-010.mp. | 25 |
| 60 | MDX-CTLA-4.mp. | 3 |
| 61 | 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 | 5.627 |
| 62 | 54 and 61 | 2.934 |
| 63 | 27 and 62 | 101 |

Tabelle 4-103: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Datenbankname** | Cochrane Database | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | The Cochrane Library | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | uneingeschränkt | |
| **Suchfilter** | keine Einschränkung | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees | 953 |
| 2 | MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees | 1.205 |
| 3 | renal* | 70.411 |
| 4 | kidney* | 55.671 |
| 5 | urinary* | 46.743 |
| 6 | nephr* | 33.339 |
| 7 | Grawitz* | 4 |
| 8 | #3 or #4 or #5 or #6 or #7 | 132.634 |
| 9 | cancer* | 188.072 |
| 10 | carcino* | 45.137 |
| 11 | adenocarcino* | 11.363 |
| 12 | adenom* | 4.417 |
| 13 | tumor* | 68.558 |
| 14 | tumour* | 13.562 |
| 15 | neoplasm* | 81.208 |
| 16 | #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 | 229.836 |
| 17 | #8 and #16 | 21.175 |
| 18 | hypernephrom* | 11 |
| 19 | #1 or #2 or #17 or #18 | 21.192 |
| *Suche nach Pembrolizumab + Axitinib* | | |
| 20 | pembrolizumab* | 1.708 |
| 21 | keytruda* | 107 |
| 22 | lambrolizumab* | 9 |
| 23 | MK-3475 | 325 |
| 24 | SCH-900475 | 4 |
| 25 | #20 or #21 or #22 or #23 or #24 | 1.714 |
| 26 | MeSH descriptor: [Axitinib] explode all trees | 98 |
| 27 | axitinib* | 322 |
| 28 | inlyta* | 9 |

| **Datenbankname** | Cochrane Database | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | The Cochrane Library | |
| **Datum der Suche** | 15.03.2021 | |
| **Zeitsegment** | uneingeschränkt | |
| **Suchfilter** | keine Einschränkung | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 29 | AG-013736 | 48 |
| 30 | AG-13736 | 2 |
| 31 | #26 or #27 or #28 or #29 or #30 | 325 |
| 32 | #25 and #31 | 35 |
| 33 | #19 and #32 [a] | 30 |
| *Suche nach Avelumab + Axitinib* | | |
| 34 | avelumab* | 224 |
| 35 | bavencio* | 7 |
| 36 | MSB-0010718C | 2 |
| 37 | #34 or #35 or #36 | 224 |
| 38 | #31 and #37 | 32 |
| 39 | #19 and #38 [a] | 32 |
| *Suche nach Nivolumab + Ipilimumab* | | |
| 40 | MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees | 459 |
| 41 | nivolumab* | 1.878 |
| 42 | opdivo* | 110 |
| 43 | BMS-936558 | 144 |
| 44 | ONO-4538 | 75 |
| 45 | MDX-1106 | 25 |
| 46 | #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 | 1.887 |
| 47 | MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees | 194 |
| 48 | ipilimumab* | 1.266 |
| 49 | yervoy* | 69 |
| 50 | BMS-734016 | 65 |
| 51 | MDX-010 | 33 |
| 52 | MDX-CTLA-4 | 5 |
| 53 | #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 | 1.275 |
| 54 | #46 and #53 | 803 |
| 55 | #19 and #54 [a] | 190 |
| [a] Einschränkung: Trials | | |

## 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

Tabelle 4-104: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ |
| **Datum der Suche** | 16.03.2021 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (cabozantinib OR cabometyx OR BMS-907351 OR XL-184) |
| **Treffer** | 41 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| **Datum der Suche** | 16.03.2021 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (cabozantinib OR cabometyx OR BMS-907351 OR XL-184) |
| **Treffer** | 6 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | ICTRP |
| **Internetadresse** | https://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 16.03.2021 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie 1** | nivolumab AND renal cell carcinoma OR nivolumab AND kidney cancer OR opdivo AND renal cell carcinoma OR opdivo AND kidney cancer OR BMS-936558 AND renal cell carcinoma OR BMS-936558 AND kidney cancer OR ONO-4538 AND renal cell carcinoma OR ONO-4538 AND kidney cancer OR MDX-1106 AND renal cell carcinoma OR MDX-1106 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |
| **Suchstrategie 2** | cabozantinib AND renal cell carcinoma OR cabozantinib AND kidney cancer OR cabometyx AND renal cell carcinoma OR cabometyx AND kidney cancer OR BMS-907351 AND renal cell carcinoma OR BMS-907351 AND kidney cancer OR XL-184 AND renal cell carcinoma OR XL-184 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |

[a] Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich.

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### *Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel*

Die Suchstrategie ist identisch zu Anhang 4-B1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

### *Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Suche nach RTC mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib*

Tabelle 4-105: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie** | (pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (axitinib OR inlyta OR AG-013736 OR AG-13736) |
| **Treffer** | 13 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie** | (pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (axitinib OR inlyta OR AG-013736 OR AG-13736) |
| **Treffer** | 4 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | ICTRP |
| **Internetadresse** | https://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie 1** | pembrolizumab AND renal cell carcinoma OR pembrolizumab AND kidney cancer OR keytruda AND renal cell carcinoma OR Keytruda AND kidney cancer OR lambrolizumab AND renal cell carcinoma OR lambrolizumab AND kidney cancer OR MK-3474 AND renal cell carcinoma OR MK-3475 AND kidney cancer OR SCH-900475 AND renal cell carcinoma OR SCH-900475 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |
| **Suchstrategie 2** | axitinib AND renal cell carcinoma OR axitinib AND kidney cancer OR Inlyta AND renal cell carcinoma OR inlyta AND kidney cancer OR AG-013736 AND renal cell carcinoma OR AG-013736 AND kidney cancer OR AG-13736 AND renal cell carcinoma OR AG-13736 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |

[a] Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich.

*Suche nach RTC mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab*

Tabelle 4-106: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie** | (renal cell carcinoma OR kidney cancer) [Condition or disease] AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) [Other terms] |
| **Treffer** | 65 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie** | (“renal cell carcinoma” OR “kidney cancer”) AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4)) |
| **Treffer** | 33 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | ICTRP |
| **Internetadresse** | https://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie 1** | nivolumab AND renal cell carcinoma OR opdivo AND renal cell carcinoma OR BMS-936558 AND renal cell carcinoma OR ONO-4538 AND renal cell carcinoma OR MDX-1106 AND renal cell carcinoma OR nivolumab AND kidney cancer OR opdivo AND kidney cancer OR BMS-936558 AND kidney cancer OR ONO-4538 AND kidney cancer OR MDX-1106 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |
| **Suchstrategie 2** | ipilimumab AND renal cell carcinoma OR yervoy AND renal cell carcinoma OR BMS-734016 AND renal cell carcinoma OR MDX-010 AND renal cell carcinoma OR MDX-CTLA-4 AND renal cell carcinoma OR ipilimumab AND kidney cancer OR yervoy AND kidney cancer OR BMS-734016 AND kidney cancer OR MDX-010 AND kidney cancer OR MDX-CTLA-4 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |

[a] Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich.

*Suche nach RTC mit Avelumab in Kombination mit Axitinib*

Tabelle 4-107: Suche in Studienregistern – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie** | (avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8) AND (axitinib OR inlyta OR AG-013736 OR AG-13736) |
| **Treffer** | 13 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | (avelumab OR bavencio OR MSB0010718C) AND (axitinib OR inlyta OR AG-013736 OR AG-13736) |
| **Treffer** | 8 |
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | ICTRP |
| **Internetadresse** | https://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 17.03.2021 |
| **Suchstrategie 1** | renal cell carcinoma AND avelumab OR kidney cancer AND avelumab OR renal cell carcinoma AND bavencio OR kidney cancer AND bavencio OR renal cell carcinoma AND MSB0010718C OR kidney cancer AND MSB0010718C OR renal cell carcinoma AND 1537032-82-8 OR kidney cancer AND 1537032-82-8 |
| **Treffer** | k. A.[a] |
| **Suchstrategie 2** | axitinib AND renal cell carcinoma OR axitinib AND kidney cancer OR Inlyta AND renal cell carcinoma OR inlyta AND kidney cancer OR AG-013736 AND renal cell carcinoma OR AG-013736 AND kidney cancer OR AG-13736 AND renal cell carcinoma OR AG-13736 AND kidney cancer |
| **Treffer** | k. A.[a] |

[a] Das ICTRP Suchportal ist derzeit aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt oder nicht erreichbar. Ein Zugriff auf die Registereinträge war zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherche nicht möglich. Dementsprechend ist auch eine Darstellung der Suchergebnisse nicht möglich.

## Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-108: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund |
|---|---|---|
| [71] | Motzer, R. J., et al. (2020). "Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial." Nat Med 26(11): 1733-1741. | A4 |

Im Rahmen der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

### 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

Tabelle 4-109: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 1 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10387 (Other Identifier: Montefiore Medical Center-Einstein Campus) 10387 (Other Identifier: CTEP) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 05.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484 | A5 |
| 2 | University of California, Irvine (2020): UCI 19-49 [HS# 2020-5807] 2020-5807 (Other Identifier: University of California, Irvine) - Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Ipilimumab/Nivolumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Are Not Candidates for Curative Intent Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04472767). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04472767 | A1 |
| 3 | Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-403 - Phase II Trial of Cabozantinib in Combination With Nivolumab for Advanced Carcinoid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04197310). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04197310 | A5 |
| 4 | Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750 | A1 |
| 5 | University of Alabama at Birmingham (2019): IRB-300003948 - A Phase II Single Arm Study of Cabozantinib Plus Nivolumab and Ipilimumab in Women With Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04149275). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149275 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 6 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-02153 NCI-2020-02153 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091902 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091902 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Multicenter Phase II Trial of Paclitaxel With and Without Nivolumab in Taxane Naive, and Nivolumab and Cabozantinib in Taxane Pretreated Subjects With Angiosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04339738). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04339738 | A1 |
| 7 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-05864 NCI-2019-05864 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10315 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10315 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 2 Study of XL184 (Cabozantinib) in Combination With Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas - ClinicalTrials.gov (NCT04079712). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04079712 | A1 |
| 8 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-254 - A Phase 2 Open-Label Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CA209-9KU) - ClinicalTrials.gov (NCT03635892). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03635892 | A5 |
| 9 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-01266 NCI-2019-01266 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031702 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031702 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Ipilimumab, Cabozantinib, and Nivolumab in Rare Genitourinary Cancers (ICONIC) - ClinicalTrials.gov (NCT03866382). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03866382 | A5 |
| 10 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-02220 NCI-2019-02220 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10240 (Other Identifier: Ohio State University Comprehensive Cancer Center LAO) 10240 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of XL184 (Cabozantinib) in Combination With Nivolumab and Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Whose Cancer Progressed After One Prior VEGFR-Targeted Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03914300). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914300 | A1 |
| 11 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2018-03694 NCI-2018-03694 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031704 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031704 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - PD-Inhibitor (Nivolumab) and Ipilimumab Followed by Nivolumab vs. VEGF TKI Cabozantinib With Nivolumab: A Phase III Trial in Metastatic Untreated Renal Cell Cancer [PDIGREE] - ClinicalTrials.gov (NCT03793166). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793166 | A2 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 12 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-01541 NCI-2020-01541 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA5191 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA5191 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Cabozantinib and Cabozantinib Plus Nivolumab Versus Standard Chemotherapy in Patients With Previously Treated Non-Squamous NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT04310007). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04310007 | A1 |
| 13 | Exelixis (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - ClinicalTrials.gov (NCT03937219). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03937219 | A2 |
| 14 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2017): J17136 IRB00149350 (Other Identifier: Johns Hopkins University) - Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Followed by Definitive Resection for Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) - ClinicalTrials.gov (NCT03299946). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03299946 | A1 |
| 15 | Nektar Therapeutics (2018): 17-214-09 CA045002 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb Protocol ID) - A Phase 3 Randomized Open Label Study to Compare NKTR-214 Combined With Nivolumab to the Investigator's Choice of Sunitinib or Cabozantinib in Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03729245). Stand des Eintrags: 04.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03729245 | A2 |
| 16 | Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-324 - A Phase II Study of Nivolumab in Combination With Cabozantinib for Metastatic Triple-negative Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03316586). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03316586 | A1 |
| 17 | National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-02211 NCI-2017-02211 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PHL-099 10104 (Other Identifier: University Health Network Princess Margaret Cancer Center LAO) 10104 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186644 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab in Advanced, Recurrent Metastatic Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03367741). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03367741 | A1 |
| 18 | Mark Stein (2020): AAAS6927 - Cyto-KIK; TRIAL (CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy (Nivolumab) and Targeted Kinase Inhibition (Cabozantinib) - ClinicalTrials.gov (NCT04322955). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04322955 | A5 |
| 19 | Bradley A. McGregor (2020): 19-789 - A Phase 2 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04413123). Stand des Eintrags: 10.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04413123 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 20 | National Cancer Institute (NCI) (2018): NCI-2017-01008 NCI-2017-01008 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA5152 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA5152 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Nivolumab, Cabozantinib Plus Nivolumab, and Cabozantinib Plus Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Non-Squamous NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT03468985). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03468985 | A1 |
| 21 | Washington University School of Medicine (2020): 202011041 - A Randomized Phase II Trial of Cabozantinib Combined With PD-1 and CTLA-4 Inhibition in Metastatic Soft Tissue Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04551430). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04551430 | A1 |
| 22 | National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 15-C-0160 150160 P141706 9681 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 9681 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) ZIABC011078 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02496208). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02496208 | A5 |
| 23 | Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9ER 2017-000759-20 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03141177). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141177 | A3 |
| 24 | Bristol-Myers Squibb (2020): CA045-011 2018-003200-39 (EudraCT Number) 18-214-15 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 1/2 Study to Compare Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (PIVOT IO 011) - ClinicalTrials.gov (NCT04540705). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04540705 | A3 |
| 25 | Peloton Therapeutics, Inc. (2014): 3795-001 PT2385-101 (Other Identifier: Pelaton Study ID) - A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2Î± Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02293980). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02293980 | A2 |
| 26 | Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-040 2012-001514-42 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects With or Without Chronic Viral Hepatitis; and a Randomized, Open-label Study of Nivolumab vs Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects Who Are Naive to Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01658878). Stand des Eintrags: 30.06.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01658878 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 27 | Washington University School of Medicine (2020): 202009082 - A Phase 1b Clinical Trial of Cabozantinib and Abiraterone With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (CABIOS Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04477512). Stand des Eintrags: 09.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04477512 | A1 |
| 28 | Institut fÃ¼r Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (2019): CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04147143). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04147143 | A1 |
| 29 | Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-79X 2018-004283-65 (EudraCT Number) - 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 Chemotherapy and Anti-PD-1 (L)1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04151563). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04151563 | A1 |
| 30 | Ipsen (2019): F-FR-60000-023 2018-002820-18 (EudraCT Number) - 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 Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors. - ClinicalTrials.gov (NCT03945773). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03945773 | A1 |
| 31 | Centre Leon Berard (2018): BIOREN (ET18-017) - BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer) - A Translational Study on Immunotherapy for Metastatic Renal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03628859). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03628859 | A5 |
| 32 | Asan Medical Center (2021): AT ASIA - Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma, Phase 2, Interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04714697). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714697 | A1 |
| 33 | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2019): CABOMAYOR 2019-001639-30 (EudraCT Number) - Pilot Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study - ClinicalTrials.gov (NCT04134390). Stand des Eintrags: 13.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04134390 | A5 |
| 34 | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2020): SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7 - Study of the Effectiveness and Safety of Cabozantinib Treatment in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) Under a Spanish Managed Access Program and Real-world Practice - ClinicalTrials.gov (NCT04510688). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04510688 | A2 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 35 | The Netherlands Cancer Institute (2016): M15DRU - A Dutch National Study on Behalf of the CPCT to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile - ClinicalTrials.gov (NCT02925234). Stand des Eintrags: 11.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02925234 | A5 |
| 36 | Frede Donskov (2020): 1-10-72-277-19 - Therapeutic Drug Monitoring for Optimized Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04659343). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04659343 | A5 |
| 37 | Humanity & Health Medical Group Limited (2019): VICI-5 - A Randomized, Open-label Trial Comparing Immune Checkpoint Therapy vs Target Therapy in Reducing Serum HBsAg Levels in Patients With HBeAg-positive Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma (VICI-5) - ClinicalTrials.gov (NCT03899428). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03899428 | A1 |
| 38 | Association Pour La Recherche des ThÃ©rapeutiques Innovantes en CancÃ©rologie (2016): BIONIKK - A Phase 2 BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in NaÃ¯ve Metastatic Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02960906). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960906 | A2 |
| 39 | Ipsen (2017): F-FR-60000-001 EUPAS19464 (Registry Identifier: EU PAS Register) - Prospective Non Interventional Study of Cabozantinib Tablets in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03419572). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03419572 | A1 |
| 40 | OHSU Knight Cancer Institute (2019): STUDY00015588 NCI-2020-02743 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00015588 (Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute) - Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME - ClinicalTrials.gov (NCT03878524). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878524 | A1 |
| 41 | Herlev and Gentofte Hospital (2020): UR1909 2019-001316-38 (EudraCT Number) PACTIUS (Other Identifier: P-2019-232) GCP (Other Identifier: 2019-1153) - A Phase II Study of an Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04644432). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04644432 | A5 |
| 42 | Exelixis, Inc. (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - EU-CTR (2018-004567-31). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31 | A2 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 43 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2017-000759-20). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20 | A3 |
| 44 | Department of Oncology, Herlev University Hospital (2019): UR1909 - A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma - EU-CTR (2019-001316-38). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38 | A5 |
| 45 | F. Hoffman-La Roche Ltd. (2020): WO41994 - 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 INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED, OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED RADIOGRAPHIC TUMOR PROGRESSION DURING OR AFTER IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT - EU-CTR (2020-000502-29). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29 | A2 |
| 46 | Ipsen Pharma (2020): F-FR-60000-023 - 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 PROGRESSED AFTER 1ST LINE TREATMENT WITH CHECKPOINT INHIBITORS - EU-CTR (2018-002820-18). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18 | A1 |
| 47 | Calithera Biosciences Inc (2018): CX-839-008 - 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 or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) - EU-CTR (2018-000363-91). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91 | A2 |

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### *Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel*

Tabelle 4-110: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 1 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10387 (Other Identifier: Montefiore Medical Center-Einstein Campus) 10387 (Other Identifier: CTEP) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 05.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484 | A5 |
| 2 | University of California, Irvine (2020): UCI 19-49 [HS# 2020-5807] 2020-5807 (Other Identifier: University of California, Irvine) - Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Ipilimumab/Nivolumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Are Not Candidates for Curative Intent Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04472767). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04472767 | A1 |
| 3 | Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-403 - Phase II Trial of Cabozantinib in Combination With Nivolumab for Advanced Carcinoid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04197310). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04197310 | A5 |
| 4 | Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750 | A1 |
| 5 | University of Alabama at Birmingham (2019): IRB-300003948 - A Phase II Single Arm Study of Cabozantinib Plus Nivolumab and Ipilimumab in Women With Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04149275). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149275 | A1 |
| 6 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-02153 NCI-2020-02153 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091902 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091902 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Multicenter Phase II Trial of Paclitaxel With and Without Nivolumab in Taxane Naive, and Nivolumab and Cabozantinib in Taxane Pretreated Subjects With Angiosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04339738). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04339738 | A1 |
| 7 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-05864 NCI-2019-05864 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10315 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10315 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 2 Study of XL184 (Cabozantinib) in Combination With Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas - ClinicalTrials.gov (NCT04079712). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04079712 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 8 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-254 - A Phase 2 Open-Label Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CA209-9KU) - ClinicalTrials.gov (NCT03635892). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03635892 | A5 |
| 9 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-01266 NCI-2019-01266 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031702 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031702 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Ipilimumab, Cabozantinib, and Nivolumab in Rare Genitourinary Cancers (ICONIC) - ClinicalTrials.gov (NCT03866382). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03866382 | A5 |
| 10 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-02220 NCI-2019-02220 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10240 (Other Identifier: Ohio State University Comprehensive Cancer Center LAO) 10240 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of XL184 (Cabozantinib) in Combination With Nivolumab and Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Whose Cancer Progressed After One Prior VEGFR-Targeted Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03914300). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914300 | A1 |
| 11 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2018-03694 NCI-2018-03694 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031704 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031704 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - PD-Inhibitor (Nivolumab) and Ipilimumab Followed by Nivolumab vs. VEGF TKI Cabozantinib With Nivolumab: A Phase III Trial in Metastatic Untreated Renal Cell Cancer [PDIGREE] - ClinicalTrials.gov (NCT03793166). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793166 | A2 |
| 12 | National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-01541 NCI-2020-01541 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA5191 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA5191 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Cabozantinib and Cabozantinib Plus Nivolumab Versus Standard Chemotherapy in Patients With Previously Treated Non-Squamous NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT04310007). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04310007 | A1 |
| 13 | Exelixis (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - ClinicalTrials.gov (NCT03937219). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03937219 | A2 |
| 14 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2017): J17136 IRB00149350 (Other Identifier: Johns Hopkins University) - Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Followed by Definitive Resection for Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) - ClinicalTrials.gov (NCT03299946). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03299946 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 15 | Nektar Therapeutics (2018): 17-214-09 CA045002 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb Protocol ID) - A Phase 3 Randomized Open Label Study to Compare NKTR-214 Combined With Nivolumab to the Investigator's Choice of Sunitinib or Cabozantinib in Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03729245). Stand des Eintrags: 04.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03729245 | A2 |
| 16 | Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-324 - A Phase II Study of Nivolumab in Combination With Cabozantinib for Metastatic Triple-negative Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03316586). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03316586 | A1 |
| 17 | National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-02211 NCI-2017-02211 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PHL-099 10104 (Other Identifier: University Health Network Princess Margaret Cancer Center LAO) 10104 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186644 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab in Advanced, Recurrent Metastatic Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03367741). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03367741 | A1 |
| 18 | Mark Stein (2020): AAAS6927 - Cyto-KIK; TRIAL (CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy (Nivolumab) and Targeted Kinase Inhibition (Cabozantinib) - ClinicalTrials.gov (NCT04322955). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04322955 | A5 |
| 19 | Bradley A. McGregor (2020): 19-789 - A Phase 2 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04413123). Stand des Eintrags: 10.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04413123 | A5 |
| 20 | National Cancer Institute (NCI) (2018): NCI-2017-01008 NCI-2017-01008 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA5152 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA5152 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Nivolumab, Cabozantinib Plus Nivolumab, and Cabozantinib Plus Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Non-Squamous NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT03468985). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03468985 | A1 |
| 21 | Washington University School of Medicine (2020): 202011041 - A Randomized Phase II Trial of Cabozantinib Combined With PD-1 and CTLA-4 Inhibition in Metastatic Soft Tissue Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04551430). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04551430 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 22 | National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 15-C-0160 150160 P141706 9681 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 9681 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) ZIABC011078 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02496208). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02496208 | A5 |
| 23 | Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9ER 2017-000759-20 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03141177). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141177 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 24 | Bristol-Myers Squibb (2020): CA045-011 2018-003200-39 (EudraCT Number) 18-214-15 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 1/2 Study to Compare Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (PIVOT IO 011) - ClinicalTrials.gov (NCT04540705). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04540705 | A6 |
| 25 | Peloton Therapeutics, Inc. (2014): 3795-001 PT2385-101 (Other Identifier: Pelaton Study ID) - A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2Î± Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02293980). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02293980 | A2 |
| 26 | Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-040 2012-001514-42 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects With or Without Chronic Viral Hepatitis; and a Randomized, Open-label Study of Nivolumab vs Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects Who Are Naive to Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01658878). Stand des Eintrags: 30.06.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01658878 | A1 |
| 27 | Washington University School of Medicine (2020): 202009082 - A Phase 1b Clinical Trial of Cabozantinib and Abiraterone With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (CABIOS Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04477512). Stand des Eintrags: 09.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04477512 | A1 |
| 28 | Institut fÃ¼r Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (2019): CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04147143). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04147143 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 29 | Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-79X 2018-004283-65 (EudraCT Number) - 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 Chemotherapy and Anti-PD-1 (L)1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04151563). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04151563 | A1 |
| 30 | Ipsen (2019): F-FR-60000-023 2018-002820-18 (EudraCT Number) - 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 Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors. - ClinicalTrials.gov (NCT03945773). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03945773 | A1 |
| 31 | Centre Leon Berard (2018): BIOREN (ET18-017) - BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer) - A Translational Study on Immunotherapy for Metastatic Renal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03628859). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03628859 | A5 |
| 32 | Asan Medical Center (2021): AT ASIA - Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma, Phase 2, Interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04714697). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714697 | A1 |
| 33 | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2019): CABOMAYOR 2019-001639-30 (EudraCT Number) - Pilot Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study - ClinicalTrials.gov (NCT04134390). Stand des Eintrags: 13.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04134390 | A5 |
| 34 | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2020): SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7 - Study of the Effectiveness and Safety of Cabozantinib Treatment in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) Under a Spanish Managed Access Program and Real-world Practice - ClinicalTrials.gov (NCT04510688). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04510688 | A2 |
| 35 | The Netherlands Cancer Institute (2016): M15DRU - A Dutch National Study on Behalf of the CPCT to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile - ClinicalTrials.gov (NCT02925234). Stand des Eintrags: 11.03.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02925234 | A5 |
| 36 | Frede Donskov (2020): 1-10-72-277-19 - Therapeutic Drug Monitoring for Optimized Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04659343). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04659343 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 37 | Humanity & Health Medical Group Limited (2019): VICI-5 - A Randomized, Open-label Trial Comparing Immune Checkpoint Therapy vs Target Therapy in Reducing Serum HBsAg Levels in Patients With HBeAg-positive Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma (VICI-5) - ClinicalTrials.gov (NCT03899428). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03899428 | A1 |
| 38 | Association Pour La Recherche des ThÃ©rapeutiques Innovantes en CancÃ©rologie (2016): BIONIKK - A Phase 2 BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in NaÃ¯ve Metastatic Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02960906). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960906 | A2 |
| 39 | Ipsen (2017): F-FR-60000-001 EUPAS19464 (Registry Identifier: EU PAS Register) - Prospective Non Interventional Study of Cabozantinib Tablets in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03419572). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03419572 | A1 |
| 40 | OHSU Knight Cancer Institute (2019): STUDY00015588 NCI-2020-02743 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00015588 (Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute) - Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME - ClinicalTrials.gov (NCT03878524). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878524 | A1 |
| 41 | Herlev and Gentofte Hospital (2020): UR1909 2019-001316-38 (EudraCT Number) PACTIUS (Other Identifier: P-2019-232) GCP (Other Identifier: 2019-1153) - A Phase II Study of an Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04644432). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04644432 | A5 |
| 42 | Exelixis, Inc. (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - EU-CTR (2018-004567-31). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31 | A2 |
| 43 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2017-000759-20). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20 | keiner; Studien einge-schlossen |
| 44 | Department of Oncology, Herlev University Hospital (2019): UR1909 - A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma - EU-CTR (2019-001316-38). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 45 | F. Hoffman-La Roche Ltd. (2020): WO41994 - 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 INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED, OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED RADIOGRAPHIC TUMOR PROGRESSION DURING OR AFTER IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT - EU-CTR (2020-000502-29). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29 | A2 |
| 46 | Ipsen Pharma (2020): F-FR-60000-023 - 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 PROGRESSED AFTER 1ST LINE TREATMENT WITH CHECKPOINT INHIBITORS - EU-CTR (2018-002820-18). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18 | A1 |
| 47 | Calithera Biosciences Inc (2018): CX-839-008 - 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 or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) - EU-CTR (2018-000363-91). [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91 | A2 |

### *Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Suche nach RTC mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib*

Tabelle 4-111: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 1 | Case Comprehensive Cancer Center (2019): CASE4819 - Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer With Deficient Mismatch Repair System Post PD1 Exposure: Phase II Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04197219). Stand des Eintrags: 05.11.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04197219 | A1 |
| 2 | Merck Sharp & Dohme Corp. (2016): 3475-426 2016-000588-17 (EudraCT Number) 163460 ( Registry Identifier: JAPIC-CTI ) MK-3475-426 (Other Identifier: Merck) KEYNOTE-426 ( Other Identifier: Merck ) - A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) - ClinicalTrials.gov (NCT02853331). Stand des Eintrags: 03.04.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02853331 | keiner; Studie einge-schlossen |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 3 | Jonathan Trent, MD, PhD (2015): 20150932 - A Phase II Trial of Concurrent Axitinib and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS) and Other Soft Tissue Sarcomas (STS) - ClinicalTrials.gov (NCT02636725). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02636725 | A1 |
| 4 | University of California, San Francisco (2020): 197017 NCI-2020-02128 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Phase II Study of Perioperative Pembrolizumab-Based Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Prior to Cytoreductive Nephrectomy or Metastasectomy - ClinicalTrials.gov (NCT04370509). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04370509 | A1 |
| 5 | Pfizer (2014): A4061079 KN-035 (Other Identifier: Merck) - A PHASE 1B, OPEN LABEL, DOSE FINDING STUDY TO EVALUATE SAFETY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AXITINIB (AG-013736) IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IN PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CANCER - ClinicalTrials.gov (NCT02133742). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02133742 | A5 |
| 6 | Sun Yat-sen University (2018): 2017-FXY-023-Urology - A Study of Anti-PD-1(Pembrolizumab) Combinations of D-CIK (Cytokine-induced Killer Cells Are Stimulated Using Mature Dendritic Cells) Immunotherapy and Axitinib in Advanced Ranal Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03736330). Stand des Eintrags: 09.11.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736330 | A5 |
| 7 | Weprom (2021): WP-2019-03 2020-A01103-36 (Other Identifier: French Health Products Safety Agency) - A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line - ClinicalTrials.gov (NCT04764487). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04764487 | A3 |
| 8 | Pfizer (2020): A4061097 - A Panel-Based Chart Review Study to Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving First-Line Axitinib in Combination With Immune-Oncology Drugs for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04682587). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04682587 | A5 |
| 9 | Pfizer (2020): A4061096 - Retrospective Analysis of Axitinib Treatment Optimization and Management of Selected Immune Related Adverse Events of Checkpoints Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT04555603). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04555603 | A5 |
| 10 | Southwest Oncology Group (2020): S1931 NCI-2020-04442 (Other Identifier: NCI) - Phase III Trial of Immunotherapy-Based Combination Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (PROBE Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04510597). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04510597 | A3 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 11 | Chinese University of Hong Kong (2020): NPC 033 - AXEL: Axitinib-Avelumab Combination in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: a Multicenter Phase 2 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04562441). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562441 | A1 |
| 12 | The Netherlands Cancer Institute (2016): M15DRU - A Dutch National Study on Behalf of the CPCT to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile - ClinicalTrials.gov (NCT02925234). Stand des Eintrags: 11.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02925234 | A5 |
| 13 | Asan Medical Center (2021): AT ASIA - Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma, Phase 2, Interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04714697). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714697 | A2 |
| 14 | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2016): 3475-426 - A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) - EU-CTR (2016-000588-17). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 15 | AIO-Studien-gGmbH (2016): AIO-NZK-0115/ass. - A phase III study testing the role of PRoactivE coaching on PAtient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinib in first line therapy - EU-CTR (2016-000399-28). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28 | A2 |
| 16 | Pfizer Inc. (2019): A9001502 - TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE) - EU-CTR (2018-003612-45). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45 | A5 |
| 17 | Netherlands Cancer Institute (2016): M15DRU - 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 Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile – EU-CTR (2015-004398-33). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004398-33 | A5 |

*Suche nach RTC mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab*

Tabelle 4-112: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 1 | Swiss Group for Clinical Cancer Research (2017): SAKK 07/17 - Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Single-arm Phase II Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03297593). Stand des Eintrags: 03.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03297593 | A5 |
| 2 | Case Comprehensive Cancer Center (2017): CASE5816 - A Single-arm Phase II Trial of Intermittent Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03126331). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126331 | A5 |
| 3 | Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) (2019): OCOG-2019-CYTOSHRINK CA209-7DR (Other Grant/Funding Number: BMS) - Cytoreductive Stereotactic Hypofractionated Radiotherapy With Combination Ipilimumab/Nivolumab for Metastatic Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04090710). Stand des Eintrags: 23.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04090710 | A3 |
| 4 | Kidney Cancer Research Bureau (2019): KCRB16102019 - A Phase 2 Pilot Study of the Efficacy and Safety of Nivolumab and Ipilimumab in T1aN0M0 Renal Cell Carcinoma Patients Ineligible for Surgical Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT04134182). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04134182 | A5 |
| 5 | Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7C9 - A Phase 4 Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma and Intermediate-or Poor-risk Factors Conducted in India - ClinicalTrials.gov (NCT04513522). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04513522 | A5 |
| 6 | Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-73M - A Phase 2, Single-arm Open-label Study of Combination Nivolumab and Ipilimumab Retreatment in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Progressing on Nivolumab Maintenance Therapy After Nivolumab and Ipilimumab Induction - ClinicalTrials.gov (NCT04088500). Stand des Eintrags: 26.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04088500 | A5 |
| 7 | Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2020): UPCC 06820 843082 (Other Identifier: University of Pennsylvania IRB) - UPCC06820 Phase 1 Trial of Nivolumab + Ipilimumab With Immunostimulatory Embolization for Stage 4 Renal Cell Carcinoma With Unresected Primary - ClinicalTrials.gov (NCT04429321). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04429321 | A5 |
| 8 | Roberto Pili (2018): HCRN GU17-326 - A Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Entinostat in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03552380). Stand des Eintrags: 29.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552380 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 9 | Exelixis (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - ClinicalTrials.gov (NCT03937219). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03937219 | A3 |
| 10 | Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-914 2016-004502-34 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab vs Placebo in Participants With Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse - ClinicalTrials.gov (NCT03138512). Stand des Eintrags: 19.11.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03138512 | A1 |
| 11 | Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-800 - Phase II, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03029780). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03029780 | A3 |
| 12 | Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8Y8 2018-004695-35 (EudraCT Number) - 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- or Poor-Risk Factors - ClinicalTrials.gov (NCT03873402). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03873402 | A3 |
| 13 | Mirati Therapeutics Inc. (2020): 516-008 - A Phase 1/1b Study of Sitravatinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma or Other Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04518046). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04518046 | A5 |
| 14 | Michael B. Atkins, MD (2017): HCRN GU16-260 - Phase II Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. HCRN: GU16-260 - ClinicalTrials.gov (NCT03117309). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03117309 | A5 |
| 15 | Association Pour La Recherche des ThÃ©rapeutiques Innovantes en CancÃ©rologie (2016): BIONIKK - A Phase 2 BIOmarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in NaÃ¯ve Metastatic Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02960906). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960906 | A3 |
| 16 | Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-653 - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) in Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma Starting 1st Line Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy or Nivolumab Monotherapy After Prior Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02940639). Stand des Eintrags: 23.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02940639 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 17 | Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-214 2014-001750-42 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02231749). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231749 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 18 | Bristol-Myers Squibb (2011): CA209-016 - A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT01472081). Stand des Eintrags: 22.04.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01472081 | A5 |
| 19 | University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 072016-044 - Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03065179). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03065179 | A5 |
| 20 | Duke University (2018): Pro00082941 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03692338). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03692338 | A3 |
| 21 | Yale University (2020): 2000026830 - A Phase I Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment NaÃ¯ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495257). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495257 | A5 |
| 22 | Lawson Health Research Institute (2019): PERFORM Renal - Preventing Immune-Related Adverse Events in Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Combination Immunotherapy Using Fecal Microbiota Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT04163289). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04163289 | A5 |
| 23 | AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02917772). Stand des Eintrags: 26.08.2019. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02917772 | A5 |
| 24 | Toni Choueiri, MD (2017): 17-064 - Phase II Study of Optimized Management of NIVOlumab Based on REsponse in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (OMNIVORE Study) - ClinicalTrials.gov (NCT03203473). Stand des Eintrags: 07.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03203473 | A5 |
| 25 | Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7CR - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT04043975). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04043975 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 26 | M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0715 NCI-2014-01857 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2013-0715 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Pilot Randomized Tissue-Based Study Evaluating Anti-PD1 Antibody or Anti-PD1 + Bevacizumab or Anti-PD1 + Anti-CTLA-4 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy, Metastasectomy or Post-Treatment Biopsy - ClinicalTrials.gov (NCT02210117). Stand des Eintrags: 23.03.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210117 | A3 |
| 27 | Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8MK - Drug Use Investigation on Combination Therapy With Yervoy and Opdivo (Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma) - ClinicalTrials.gov (NCT03663946). Stand des Eintrags: 13.11.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03663946 | A5 |
| 28 | Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-920 - Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic RCC (CheckMate 920: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 920) - ClinicalTrials.gov (NCT02982954). Stand des Eintrags: 17.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02982954 | A5 |
| 29 | Nicola Goekbuget (2017): EUDRACT: 2016-000706-12 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects With Previously Untreated and Advanced (Unresectable or Metastatic) Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) - ClinicalTrials.gov (NCT03075423). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075423 | keiner; Studie eingeschlos-sen |
| 30 | Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9ER 2017-000759-20 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03141177). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141177 | A2 |
| 31 | Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9GY - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) With or Without Ipilimumab (BMS-734016) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Real Life Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03455452). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03455452 | A5 |
| 32 | Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2017): ANZUP 1602 - A Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). - ClinicalTrials.gov (NCT03177239). Stand des Eintrags: 09.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03177239 | A5 |
| 33 | City of Hope Medical Center (2019): 18523 NCI-2019-00248 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 18523 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center) P30CA033572 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Study to Evaluate the Biologic Effect of CBM588 in Combination With Nivolumab/Ipilimumab for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03829111). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03829111 | A3 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 34 | Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_0492 2020-A02372-37 (Other Identifier: ID-RCB) - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT04605146). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04605146 | A3 |
| 35 | CoImmune (2019): CMN-001-1 - A Phase 2b Randomized Trial of Autologous Dendritic Cell Immunotherapy (CMN-001) Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04203901). Stand des Eintrags: 25.09.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04203901 | A3 |
| 36 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2018-03694 NCI-2018-03694 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031704 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031704 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - PD-Inhibitor (Nivolumab) and Ipilimumab Followed by Nivolumab vs. VEGF TKI Cabozantinib With Nivolumab: A Phase III Trial in Metastatic Untreated Renal Cell Cancer [PDIGREE] - ClinicalTrials.gov (NCT03793166). Stand des Eintrags: 17.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793166 | A3 |
| 37 | Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-097 - A Phase Ib/II Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04074967). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074967 | A5 |
| 38 | Frede Donskov (2019): NORDIC-SUN - Multicenter Randomized Phase III Trial of Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Checkpoint Inhibitors: a DaRenCa and NoRenCa Trial Evaluating the Impact of Surgery or No Surgery. The NORDIC-SUN-Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03977571). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03977571 | A3 |
| 39 | Medical University of South Carolina (2017): 102576 CA209-927 (Other Grant/Funding Number: BMS) - An Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in Patients With Metastatic Clear-Cell RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT03149159). Stand des Eintrags: 18.06.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03149159 | A5 |
| 40 | Bristol-Myers Squibb (2016): CA018-005 2016-003082-26 (EudraCT Number) - A Phase 2, Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology Study in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (FRACTION-RCC) - ClinicalTrials.gov (NCT02996110). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02996110 | A3 |
| 41 | Bradley A. McGregor (2020): 19-789 - A Phase 2 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04413123). Stand des Eintrags: 10.11.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04413123 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 42 | Institut fÃ¼r Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (2019): CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04147143). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04147143 | A5 |
| 43 | Ipsen (2019): F-FR-60000-023 2018-002820-18 (EudraCT Number) - 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 Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors. - ClinicalTrials.gov (NCT03945773). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03945773 | A1 |
| 44 | Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761 | A5 |
| 45 | Southwest Oncology Group (2020): S1931 NCI-2020-04442 (Other Identifier: NCI) - Phase III Trial of Immunotherapy-Based Combination Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (PROBE Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04510597). Stand des Eintrags: 24.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04510597 | A2 |
| 46 | M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2017-0201 NCI-2018-01066 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2017-0201 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Medullary Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03274258). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03274258 | A5 |
| 47 | Don Dizon (2017): BrUOG 354 - BrUOG 354: A Phase II Randomized Trial of Nivolumab +/- Ipilimumab for Ovarian and Extra-renal Clear Cell Carcinomas - ClinicalTrials.gov (NCT03355976). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03355976 | A1 |
| 48 | Frede Donskov (2020): 1-10-72-277-19 - Therapeutic Drug Monitoring for Optimized Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04659343). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04659343 | A5 |
| 49 | Asan Medical Center (2021): AT ASIA - Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma, Phase 2, Interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT04714697). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714697 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 50 | National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 15-C-0160 150160 P141706 9681 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 9681 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186712 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) ZIABC011078 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02496208). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02496208 | A2 |
| 51 | Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045 | A2 |
| 52 | National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-01266 NCI-2019-01266 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A031702 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A031702 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Ipilimumab, Cabozantinib, and Nivolumab in Rare Genitourinary Cancers (ICONIC) - ClinicalTrials.gov (NCT03866382). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03866382 | A5 |
| 53 | Washington University School of Medicine (2018): 202003083 - A Randomized Phase II PIVOT-RCC (PolyImmune [Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab] & Vaccine Orchestrated Treatment for Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma) Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03598816). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598816 | A2 |
| 54 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014 | A5 |
| 55 | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2020): SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7 - Study of the Effectiveness and Safety of Cabozantinib Treatment in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) Under a Spanish Managed Access Program and Real-world Practice - ClinicalTrials.gov (NCT04510688). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04510688 | A5 |
| 56 | Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination With Subcutaneous Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04311710). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04311710 | A5 |
| 57 | Dana-Farber Cancer Institute (2020): 20-041 - Phase 2 Proof of Concept Study of Nivolumab and Ipilimumab in Children and Young Adults With Relapsed or Refractory INI1-negative Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT04416568). Stand des Eintrags: 18.08.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04416568 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 58 | CCTU- Cancer Theme (2019): MITRE C7535/A27717 (Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK) - An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04107168). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04107168 | A5 |
| 59 | Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947 | A5 |
| 60 | M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0640 NCI-2015-00693 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2014-0640 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02419495). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02419495 | A5 |
| 61 | Antoinette J Wozniak (2019): 19-135 - A Randomized Non-inferiority Trial Evaluating the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985 | A3 |
| 62 | Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Randomized Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With and Without Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560 | A1 |
| 63 | Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110 | A5 |
| 64 | Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173 | A5 |
| 65 | University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 66 | Exelixis, Inc. (2019): XL184-313 - 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 Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk - EU-CTR (2018-004567-31). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31 | A3 |
| 67 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8Y8 - 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- or Poor-Risk Factors - EU-CTR (2018-004695-35). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004695-35 | A3 |
| 68 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-914 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse - EU-CTR (2016-004502-34). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004502-34 | A3 |
| 69 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40 | A2 |
| 70 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-9ER - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2017-000759-20). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20 | A2 |
| 71 | Goethe University Frankfurt (2017): SUNNIFORECAST - 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 - EU-CTR (2016-000706-12). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 72 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - EU-CTR (2016-003881-14). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14 | A1 |
| 73 | University of Leeds (2018): CO17/94837 - A randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma - EU-CTR (2017-001476-33). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001476-33 | A3 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 74 | AIO-Studien-gGmbH (2016): 0216-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-002307-26). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26 | A5 |
| 75 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35 | A3 |
| 76 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-214 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2014-001750-42). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 77 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA018-005 - A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-003082-26). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003082-26 | A3 |
| 78 | Department of Oncology, Herlev University Hospital (2019): UR1909 - A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma - EU-CTR (2019-001316-38). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38 | A5 |
| 79 | Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) (2017): GETHI021 - A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood - EU-CTR (2016-003946-99). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99 | A5 |
| 80 | AIO-Studien-gGmbH (2017): 0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-004857-33). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33 | A5 |
| 81 | F. Hoffman-La Roche Ltd. (2020): WO41994 - 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 INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED, OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED RADIOGRAPHIC TUMOR PROGRESSION DURING OR AFTER IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT - EU-CTR (2020-000502-29). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29 | A2 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 82 | AbbVie Stemcentrx LLC (2017): M16-300 - A Phase 1/2 Study on the Safety of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab and Ipilimumab for Adults with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer - EU-CTR (2016-003686-26). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003686-26 | A1 |
| 83 | Frede Donskov (2019): NORDIC-SUN-2.0 - Multicenter Randomized Phase III Trial of Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Checkpoint Inhibitors: a DaRenCa and NoRenCa Trial Evaluating the Impact of Surgery or No Surgery. The NORDIC-SUN-Trial - EU-CTR (2019-001685-14). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001685-14 | A3 |
| 84 | Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17 | A1 |
| 85 | Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 | A5 |
| 86 | Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 | A1 |
| 87 | ETOP (European Thoracic Oncology Platform) (2017): ETOP4-12/CA184-310 - A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy - EU-CTR (2013-002609-78). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 | A1 |
| 88 | Ipsen Pharma (2020): F-FR-60000-023 - 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 PROGRESSED AFTER 1ST LINE TREATMENT WITH CHECKPOINT INHIBITORS - EU-CTR (2018-002820-18). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18 | A1 |
| 89 | AIO-Studien-gGmbH (2018): AIO-KHT-0117 - A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM) - EU-CTR (2017-003349-14). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003349-14 | A1 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 90 | Department of Oncology, Herlev & Gentofte Hospital (2019): UR1840 - 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 - EU-CTR (2018-003461-34). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003461-34 | A2 |
| 91 | The Christie NHS Foundation Trust (2019): CFTSp148 - The CAPER study: A Phase Ib clinical trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in metastatic Renal cell carcinoma (CAPER Trial) - EU-CTR (2018-004314-17). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004314-17 | A5 |
| 92 | Center for cancer immune therapy (2017): AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses - EU-CTR (2017-002323-25). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 | A1 |
| 93 | AIO-Studien-gGmbH (2017): AIO-STO-0117 - A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer - EU-CTR (2017-002056-86). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86 | A1 |
| 94 | GERCOR (2017): C17-01 - RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - EU-CTR (2017-002442-72). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72 | A2 |
| 95 | Calithera Biosciences Inc (2018): CX-839-008 - 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 or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) - EU-CTR (2018-000363-91). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000363-91 | A1 |
| 96 | Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - 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 of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2019-002026-75). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75 | A1 |
| 97 | Kite Pharma, Inc. (2016): KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - EU-CTR (2015-005007-86). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 | A1 |
| 98 | Kite Pharma, Inc. (2018): KTE-C19-105 - A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5) - EU-CTR (2017-001912-13). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 | A1 |

*Suche nach RTC mit Avelumab in Kombination mit Axitinib*

Tabelle 4-113: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 1 | The University of Hong Kong (2019): WI224183 / UW 18-417 - Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy - a Proof-of-concept Study (ALARICE Study) - ClinicalTrials.gov (NCT03826589). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03826589 | A1 |
| 2 | Pfizer (2015): B9991002 2015-001137-25 (EudraCT Number) Javelin Renal 100 (Other Identifier: Alias Study Number) - A PHASE 1B, OPEN-LABEL, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE SAFETY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (AG-013736) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CANCER - ClinicalTrials.gov (NCT02493751). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02493751 | A5 |
| 3 | Consorzio Oncotech (2019): TIDE-A - Phase II Study of Avelumab Plus Intermittent Axitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (Tide-A Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04698213). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04698213 | A5 |
| 4 | Pfizer (2018): B9991027 2017-004345-24 (EudraCT Number) AVE/ AXI COMBO UC (Other Identifier: Alias Study Number) AVE/AXI COMBO UC/NSCLC (Other Identifier: Alias Study Number) - A PHASE 2, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF AVELUMAB (BAVENCIO (REGISTERED)) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA (REGISTERED)) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PREVIOUSLY TREATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER OR TREATMENT NAÃ• VE CISPLATIN-INELIGIBLE UROTHELIAL CANCER JAVELIN MEDLEY VEGF - ClinicalTrials.gov (NCT03472560). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472560 | A1 |
| 5 | Pfizer (2016): B9991003 2015-002429-20 (EudraCT Number) JAVELIN RENAL 101 (Other Identifier: Alias Study Number) - A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA(REGISTERED)) VERSUS SUNITINIB (SUTENT(REGISTERED)) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA - ClinicalTrials.gov (NCT02684006). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02684006 | keiner; Studie einge-schlossen |
| 6 | Pfizer (2017): B9991024 - AN OPEN LABEL, SINGLE ARM PHASE 1B STUDY OF AVELUMAB PLUS AXITINIB AS FIRST LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA - ClinicalTrials.gov (NCT03289533). Stand des Eintrags: 04.09.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03289533 | A5 |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 7 | The Netherlands Cancer Institute (2017): N17JAV - Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC and a Moderate to High Risk - ClinicalTrials.gov (NCT03341845). Stand des Eintrags: 21.05.2018. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03341845 | A5 |
| 8 | M.D. Anderson Cancer Center (2019): 2019-0107 NCI-2019-03704 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2019-0107 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 2 Clinical Trial of Axitinib and Avelumab in Patients With Recurrent/Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) - ClinicalTrials.gov (NCT03990571). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03990571 | A1 |
| 9 | Chinese University of Hong Kong (2020): NPC 033 - AXEL: Axitinib-Avelumab Combination in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: a Multicenter Phase 2 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04562441). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562441 | A1 |
| 10 | Universitair Ziekenhuis Brussel (2017): 2017-BN-001 - Phase II Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT03291314). Stand des Eintrags: 23.01.2019. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03291314 | A1 |
| 11 | Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center (2020): AXAGIST - A Phase II, Single Arm Study of Avelumab In Combination With Axitinib in Patients With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Standard Therapy - AXAGIST - ClinicalTrials.gov (NCT04258956). Stand des Eintrags: 06.02.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04258956 | A1 |
| 12 | Dana-Farber Cancer Institute (2016): 16-322 - A Phase 2, Two-Group, Two-Stage, Open-Label Study of Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer, Avelumab / Talazoparib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer, and Avelumab / Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02912572). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912572 | A1 |
| 13 | Worldwide Innovative Networking Association (2017): WIN001 2017-001455-32 (EudraCT Number) - A Proof of Concept Study to Explore Safety and Efficacy of Tri-therapy Approach in Advanced/Metastatic NSCLC and Retrospectively Assess the Ability of Integrated Genomics and Transcriptomics to Match Patients to the Combination - ClinicalTrials.gov (NCT03386929). Stand des Eintrags: 29.06.2020. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03386929 | A1 |
| 14 | Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2016): B9991003 - A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®)) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA - EU-CTR (2015-002429-20). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20 | keiner; Studie einge-schlossen |

| Nr. | Studie | Ausschluss-grund |
|---|---|---|
| 15 | Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York,NY 10017 (2018): B9991027 - Javelin Medley VEGF - EU-CTR (2017-004345-24). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24 | A5 |
| 16 | AIO-Studien-gGmbH (2016): AIO-NZK-0115/ass. - A phase III study testing the role of PRoactivE coaching on PAtient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinib in first line therapy - EU-CTR (2016-000399-28). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28 | A3 |
| 17 | Worldwide Innovative Network Association (2017): WIN001 - A proof of concept study to explore safety and efficacy of tri-therapy approach in advanced/metastatic NSCLC and retrospectively assess the ability of integrated genomics and transcriptomics to match patients to the combination - EU-CTR (2017-001455-32). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32 | A1 |
| 18 | Pfizer Inc. (2019): A9001502 - TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE) - EU-CTR (2018-003612-45). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45 | A5 |
| 19 | Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie (2019): AXAGIST - A Phase II, single arm Study of avelumab In combination with Axitinib in Patients With unresectable/metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor after failure of standard therapy - AXAGIST - EU-CTR (2018-003998-96). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003998-96 | A1 |
| 20 | Rigshospitalet (2020): ML41742 - ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling - EU-CTR (2019-004771-40). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40 | A5 |
| 21 | ZU Brussel (2017): 2017-BN-001 - Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma - EU-CTR (2017-000200-23). [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23 | A1 |

## 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9ER

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war der Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *objective response rate*), des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) sowie des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC, *renal cell carcinoma*).<br><br>Primäre Ziele:<br>• Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC (*independent radiology review committee*)) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br><br>Sekundäre Ziele:<br>• Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Hypothese:<br>Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib führt im Vergleich zur Behandlung mit Sunitinib als Monotherapie zu einer Verbesserung des PFS bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis | Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppen-Design.<br>Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Nivolumab+Cabozantinib und Sunitinib. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 01 (05-Juni-2017):**<br>• Anpassung der Voraussetzungen zur Verhütung an die Fachinformation von Cabozantinib<br><br>**Überarbeitetes Studienprotokoll 01 (17-Dez-2017):**<br>• Die Randomisierung in den Studienarm B (Nivolumab+Ipilimumab+Cabozantinib) wurde gestoppt, da in der Studie CA209214 die Überlegenheit von Nivolumab+Cabozantinib gegenüber Sunitinib bereits gezeigt wurde und angenommen wurde, dass Nivolumab+Cabozantinib der neue Therapiestandard in dieser Patientenpopulation wird.<br>• Es wurden Probanden mit günstigem Risikoprofil mit aufgenommen<br>• Auf Empfehlung der FDA wurde eine Bewertung durch ein Data Monitoring Komitee nach der Behandlung von 30 Patienten für 6 Wochen eingeführt.<br>• Die Option für eine weitere Behandlung mit Nivolumab nach 2 Behandlungsjahren wurde gestrichen, da neuere Erkenntnisse geringe Erfolgsaussichten für diese Behandlung nahelegen.<br>• Die Ausschlusskriterien wurden angepasst und spezifiziert.<br>• Es wurden Einschränkungen der Behandlung eingefügt.<br>• Die Kriterien im Zusammenhang mit Blutungen wurden klargestellt.<br>• Vorsichtsmaßnahmen zur Dosierung von Sunitinib wurden spezifiziert.<br>• Aktualisierte Standards des Sponsors zu Nivolumab wurden eingefügt.<br><br>**Überarbeitetes Studienprotokoll 02 (03-Mai-2019):**<br>• Die Zeitpunkte der Zwischenanalyse zum PFS und zum OS wurden verändert<br>• Die Anzahl der Probanden wurde von 290 auf 319 pro Studien-arm erhöht, um die statistische Power zu erhöhen.<br>• Redaktionelle Änderungen.<br>• Die Ausschlusskriterien wurden spezifiziert. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien:<br>1. Unterschriebene Einwilligungserklärung<br>2. Zielpopulation<br>• Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente, darunter auch Patienten mit sarkomatoider Differenzierung<br>• fortgeschrittenes (keine kurative chirurgische oder Radio-Therapie möglich) oder metastasiertes (AJCC-Stadium IV) RCC<br>• keine vorherige systemische Therapie des RCC mit folgender Ausnahme:<br>– vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie eines vollständig resezierbaren RCC, wenn eine solche Therapie nicht gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtet war und wenn ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie auftrat<br>• KPS (*Karnofsky Performance Score*) ≥ 70 %<br>• anhand der RECIST1.1-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) messbare Erkrankung<br>• Vorliegen einer Tumorgewebeprobe (*Formalin Fixed-Paraffin Embedded* [FFPE] archiviert oder Neuentnahme, Block oder ungefärbter Schnitt)<br>• Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil, Kategorisierung erfolgt bei Studieneinschluss<br>• Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil müssen mindestens einen der folgenden Prognosefaktoren gemäß IMDC-Kriterien (*International Metastatic RCC Database Consortium*) aufweisen (Patienten, bei denen keines der Kriterien vorliegt, sind für die Kohorte der Patienten mit günstigem Risikoprofil geeignet):<br>– KPS = 70 %<br>– Zeit seit Diagnosestellung < 1 Jahr<br>– Hämoglobinwert unterhalb der Untergrenze des Normbereichs (LLN, *lower limit of normal)*<br>– korrigierter Serumkalziumwert > 10 mg/dL<br>– Neutrophilenzahl oberhalb der Obergrenze des Normbereichs (ULN, *upper limit of normal*)<br>– Thrombozytenzahl oberhalb des ULN<br>3. Alter und Reproduktionsstatus<br>• Männer und Frauen ≥ 18 Jahre<br>• bei Frauen im gebärfähigen Alter Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis<br>• Frauen dürfen nicht stillen<br>• bei Frauen im gebärfähigen Alter Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • bei Männern, die sexuellen Kontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter haben, Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 90 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation)<br>Ausschlusskriterien:<br>1. Erkrankung:<br>• vorangegangene oder aktuell vorliegende ZNS-Metastasen (MRI- oder CT-Scan des Gehirns innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erforderlich)<br>2. Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen:<br>• vorherige VEGF-, MET-, AXL-, KIT- oder RET-gerichtete Therapie (z. B. Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Sorafenib, Lenvatinib, Bevacizumab, Cabozantinib)<br>• vorherige Behandlung mit einem Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, CTLA-4 oder andere T-Zell-Kostimulatoren oder Checkpoint-Signalwege<br>• aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung [Ausnahmen: Patienten mit Typ-I-Diabetes oder Hypothyreose, die eine Hormonersatztherapie erfordert, Hauterkrankungen (z. B. Vitiligo, Psoriasis, Alopezie), die keine systemische Behandlung bedürfen, oder Konditionen, die ohne auslösenden Trigger nicht zu erwarten sind (z. B. Zöliakie)] jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert<br>• unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz<br>• bestehende symptomatische Herzrhythmusstörung oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTcF-Verlängerung (> 450 ms bei Männern bzw. 470 ms bei Frauen)<br>• trotz antihypertensiver Behandlung schlecht kontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 150 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg)<br>• innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss: Kardiale Angioplastie oder Stentimplantation, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Operation, symptomatische periphere Gefäßerkrankung, Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach *New York Heart Association*)<br>• zerebrovaskuläre Erkrankung inklusive transitorische ischämische Attacke innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss<br>• vorangegangene tiefe Venenthrombose, die nicht adäquat mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde<br>• pulmonale Embolie in den vorherigen 6 Monaten, außer stabile, nicht-symptomatische Embolie, die mindestens 3 Wochen vor der Randomisierung mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde<br>• Fistel, gastrointestinale Perforation oder intraabdominaler Abszess in der Anamnese |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Tumore mit Invasion in große Blutgefäße, den Gastrointestinaltrakt, die Bronchien oder die Luftröhre in den vorangegangenen 30 Tagen<br>• schwerwiegende nicht-heilende Wunde oder Ulzeration<br>• Beleg für aktive Blutungen oder Blutungsneigung oder medizinisch relevante Blutung innerhalb der vergangenen 3 Monate<br>• Bedarf an Antikoagulation, außer niedermolekularem Heparin oder Aspirin (bis 325 mg/Tag)<br>• maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre [Ausnahmen: Lokale, offenbar geheilte Tumore, wie Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, in situ Prostata-, Zervix- oder Mammakarzinom]<br>• positiver HIV-Test bei der Screening-Visite oder davor, oder Vorliegen von AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)<br>• positiver Test für Hepatitis B oder Hepatitis C<br>• jegliche medizinische Bedingung (z.B. assoziiert mit Diarrhoe oder akuter Divertikulitis), die nach Ansicht des Prüfarztes das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko erhöhen oder die Auswertung der Sicherheits-Daten erschweren würde<br>• große Operation (z.B. Nephrektomie) weniger als 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation<br>• Radiotherapie in den vorangegangenen 4 Wochen mit Ausnahme von Knochenläsionen bei denen keine Radiotherapie in den vorangegangenen 2 Wochen erfolgt sein darf<br>• gleichzeitige Einnahme eines CYP3A4-Induktors oder starken CYP3A4- Inhibitors<br>• Behandlung mit pflanzlichen Präparaten in den vorangegangenen 14 Tagen<br>• gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption von Sunitinib beeinträchtigen könnte (z.B. Malabsorptionssyndrom, Colitis ulcerosa, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, oder Dünndarmresektion) |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrisch mit 125 Zentren in 18 Ländern:<br>Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Tschechien, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Türkei, Großbritannien, USA, Japan |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Nivolumab+Cabozantinib-Arm</u>:<br>• 240 mg Nivolumab i.v. alle 2 Wochen und 40 mg Cabozantinib oral täglich<br>• Die Behandlung mit Nivolumab konnte bis zur Progression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, jedoch maximal über einen Zeitraum von 2 Jahren.<br>• Die Behandlung mit Cabozantinib konnte bis zur Progression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Dosisreduktionen waren nur für Cabozantinib erlaubt (bis zu 20 mg jeden zweiten Tag).<br>• Dosisverzögerungen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt<br>• Die Behandlung konnte über einen Progress hinaus fortgeführt werden.<br>Sunitinib-Arm:<br>• kontinuierliche Zyklen aus 50 mg Sunitinib oral täglich für vier Wochen mit anschließender Einnahmepause für 2 Wochen<br>• 2 Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten waren gemäß Fachinformation möglich<br>• Dosiseskalationen gemäß Fachinformation waren möglich<br>• Dosisverzögerungen gemäß Fachinformation aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt |
| **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 | Primärer Endpunkt:<br>• PFS (basierend auf der Bewertung des BICR (*Blinded Independent Central Review)* oder Tod jeglicher Ursache) bei Patienten jeglicher Prognose<br>Sekundäre Endpunkte:<br>• Gesamtüberleben bei Patienten jeglicher Prognose<br>• ORR (basierend auf der Bewertung des BICR) bei Patienten jeglicher Prognose<br>• Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei Patienten jeglicher Prognose<br>Explorative Endpunkte:<br>• PFS-2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie<br>• Biomarker:<br>  o PD-L1 Expression der Tumorzellen<br>  o Serum Biomarker<br>  o Genotypisierung<br>• Immunogenität von Nivolumab (Serum-ADA (*anti-drug antibodies*), neutralisierende ADA)<br>• Pharmakokinetik von Nivolumab<br>• Lebensqualität nach FKSI-19<br>• Globaler Gesundheitszustand nach EQ-5D-3L |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | **Überarbeitetes Studienprotokoll 02 (03-Mai-2019):**<br>• Um mehr Details der Patientenberichtete Daten darzustellen wurden die Texte des FKSI-19 and des EQ-5D-3L aktualisiert |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlplanung basiert auf der Randomisierung in die Studienarme A (Nivolumab+Cabozantinib) und C (Sunitinib). Da der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Studienarm B gestoppt wurde, wurden insgesamt mehr Patienten eingeschlossen.<br>Die Fallzahlplanung berücksichtigte den primären Endpunkt PFS bei Patienten jeglicher Prognose. Der Gesamt-Alphafehler betrug 0,05 (zweiseitig) mit mindestens 95 % Power.<br>Es wurde geschätzt, dass etwa 850 Patienten eingeschlossen werden müssen, damit 638 Patienten in einem 1:1-Verhältnis randomisiert werden (316 pro Arm). Von den Patienten sollen 212 Probanden ein günstiges Risikoprofil haben und 478 Probanden sollen zu der Gruppe mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gehören. Für das PFS war keine Zwischenauswertung geplant.<br>Unter der Annahme, dass in den ersten 4 Monaten 3 Probanden pro Monat und in den folgenden Monaten 42 Probanden/Monat mit in die Studie aufgenommen werden können, würde die Randomisierung 19 Monate dauern.<br><br>Unter der Annahme einer Screen-Failure-Rate von 25 % wurde geschätzt, dass etwa 850 Patienten eingeschlossen werden müssen, um 638 Patienten randomisieren zu können.<br>Etwa 350 Ereignisse in Arm A und Arm C waren erforderlich, um mit 95 %-iger Power ein HR *(Hazard Ratio)* von 0,68 mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,05 zu detektieren. Ein HR von 0,68 entspricht einer Verlängerung des medianen PFS von 47 % in Arm A (18,2 Monate) gegenüber der Sunitinib-Monotherapie (12,4 Monate).<br>Es wurde angenommen, dass ein HR von maximal 0,811, welches einer Verlängerung des medianen PFS um mindestens 2,89 Monate entspräche, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens im experimentellen Behandlungsarm in der finalen Auswertung führen würde. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Zwei Interimsanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens waren a priori geplant:<br>• Die erste Interimsanalyse sollte zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des PFS stattfinden, zu diesem Zeitpunkt wurden 165 Todesfälle erwartet (etwa 65 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse).<br>• Die zweite Interimsanalyse sollte stattfinden, wenn 211 Todesfälle eingetreten sind (etwa 83 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse).<br>Die Interimsanalysen sollten eine vorzeitige Beendigung der Studie bei einem Überlegenheitsnachweis ermöglichen. Die Grenzen für die Feststellung der Überlegenheit basieren auf der tatsächlichen Anzahl der Todesfälle unter Anwendung der Lan-DeMets „*spending function*“ sowie der O´Brien-und-Fleming-Grenzen in EAST v5.4.<br>Die Abbruchgrenze für die erste Interimsanalyse bei exakt 165 Todesfällen lag bei 0,011 (HR = 0,673, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 16 Monate).<br>Die Abbruchgrenze für die zweite Interimsanalyse bei exakt 211 Todesfällen lag bei 0,025 (HR = 0,734, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 12 Monate). |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die statistische Signifikanzgrenze für eine Überlegenheit in der finalen Analyse des Gesamtüberlebens bei 254 Todesfällen lag bei 0,041. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte durch eine webbasierte interaktive Technologie (IRT, *Interactive Response Technology*). |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 erfolgte stratifiziert nach IMDC-Prognosescore (Anzahl der IMDC-Prognosefaktoren 0 / 1 – 2 / 3 – 6) sowie Region (USA / Kanada und West- und Nordeuropa / Rest).<br>Die Randomisierung wurde mittels permutierter Blöcke in jedem Stratum durchgeführt. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Webbasierte, zentrale Zuteilung (IRT). |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nach Eignungsprüfung der Patienten und dem Erhalt des ICF wurden die Patienten mittels IRT in die Studie aufgenommen. Über das System wurde eine Patienten-Identifikationsnummer vergeben und die Randomisierung in einen der Behandlungsarme vorgenommen. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es fand keine Verblindung statt. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der | Nicht relevant |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Ähnlichkeit von Interventionen | |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Populationen**<br>• zur Auswertung der **Wirksamkeitsendpunkte**: Alle randomisierten Patienten in Arm A und Arm C. Zu den Patienten in Arm C wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Wirksamkeit erstellt.<br>• zur Auswertung der **Sicherheitsendpunkte**: Alle randomisierten Patienten in Arm A und Arm C. Die Probanden in Arm B werden in einer ausgewählten Sicherheitsanalyse berücksichtigt.<br>**Statistische Methoden:**<br>PFS<br>Für die primäre Analyse des PFS (jeweils für beide Definitionen) wurde ein zweiseitiger p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Tests zum Niveau $\alpha = 0,05$ berechnet.<br>Ein Schätzer für das HR des PFS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) für das HR wurde angegeben.<br>Die PFS-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane PFS in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-PFS-Raten wurden mit den zugehörigen 95 %-KI mittels Log-log-Transformation berechnet.<br>Gesamtüberleben<br>Das Gesamtüberleben wurde zwischen den Behandlungsarmen A und C mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mittels O´Brien-und-Fleming „*spending function*“ festgelegt.<br>Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges $100*(1-\alpha)$ %-KI für das HR wurde angegeben.<br>Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet.<br>ORR<br>Für die Behandlungsarme A und C wurde ein Schätzer für die Responserate mit einem zweiseitigen 95%-KI nach Clopper-Pearson berechnet. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die ORR wurde mit einer hierarchischen Testmethode analysiert. Die Anzahl und der Anteil der Probanden in den Kategorien (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, fortschreitende Erkrankung, nicht bestimmbar) wurden für die Behandlungsgruppen angegeben. Für die Bewertung des Untersuchers und das verblindete zentrale Review wurden die Konkordanzraten berechnet.<br><br>Unerwünschte Ereignisse<br><br>Unerwünschte Ereignisse wurden deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis). |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Folgende Subgruppenanalysen wurden a priori für die Endpunkte ORR, PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geplant:<br>• Alter<br>• Altersgruppe (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 Jahre)<br>• Geschlecht (Männer / Frauen)<br>• Ethnie<br>• Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest)<br>• KPS (< 90 / ≥ 90)<br>• Baseline IMDC-Prognosescore (0 / 1 – 2 / ≥ 3)<br>• Vorherige Nephrektomie (ja / nein)<br>• Vorherige Radiotherapie (ja / nein)<br>• Zeit seit Erstdiagnose (<1 Jahr / ≥ 1 Jahr)<br>• Knochenmetastasen (ja /nein)<br>• LDH-Wert (≤ 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs / > 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs)<br>• Hämoglobin-Wert (< Untergrenze des Normbereichs / ≥ Untergrenze des Normbereichs)<br>• Korrigierter Serumkalziumwert (≤ 10 mg/dl / > 10 mg/dl)<br>• Anzahl der Neutrophilen und der Thrombozyten<br>• Stadium bei der initialen Diagnose (Stadium IV ja / nein)<br>• Alkalische Phosphatase (< Obergrenze des Normbereichs / ≥ Obergrenze des Normbereichs)<br>• Baseline PD-L1-positiv für Cut-off 1 % (ja / nein)<br>• Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 5 % (ja / nein)<br>• Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 10 % (ja / nein)<br><br>Folgende deskriptive Subgruppenanalysen wurden a priori für unerwünschte Ereignisse und Arzneimittel-Nebenwirkungen nach CTCAE-Grad (jegliche, Grad 3-4, Grad 5) geplant:<br>• Alter (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 bis < 85 / ≥ 65 Jahre)<br>• Geschlecht (Männer / Frauen)<br>• Ethnie<br>• Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest)<br>Die Auswertung wurde für unerwünschte Ereignisse durchgeführt, die im Zeitraum der Behandlung + 30 Tage aufgetreten sind. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Nivolumab+Cabozantinib: 323<br>Sunitinib: 328<br>b) Nivolumab+Cabozantinib: 320<br>Sunitinib: 320<br>c) Nivolumab+Cabozantinib: 323<br>Sunitinib: 328 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Von den 701 randomisierten Patienten wurden 640 Patienten in den Studienarmen A und C behandelt.<br>Im Nivolumab+Cabozantinib-Arm wurde jeweils ein randomisierter Patient aufgrund Patientenwunsch, Widerruf der Einverständniserklärung und Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien nicht behandelt.<br>Im Sunitinib-Arm wurde ein randomisierter Patient aufgrund von Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien, ein Patient aufgrund Patientenwunsch und sechs Patienten aufgrund Widerrufes der Einverständniserklärung nicht behandelt.<br>Die Anzahl der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, sowie die Gründe für Therapieabbrüche sind im nachfolgenden Flowchart aufgeführt. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 22.08.2017 (*first patient first visit*)<br>*Clinical database lock* für den finalen Studienbericht: 30.03.2020<br>*Clinical database lock* für den im Dossier dargestellten Datenschnitt: 10.09.2020<br>Erwartetes Studienende: 14.05.2024 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde noch nicht beendet. |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

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

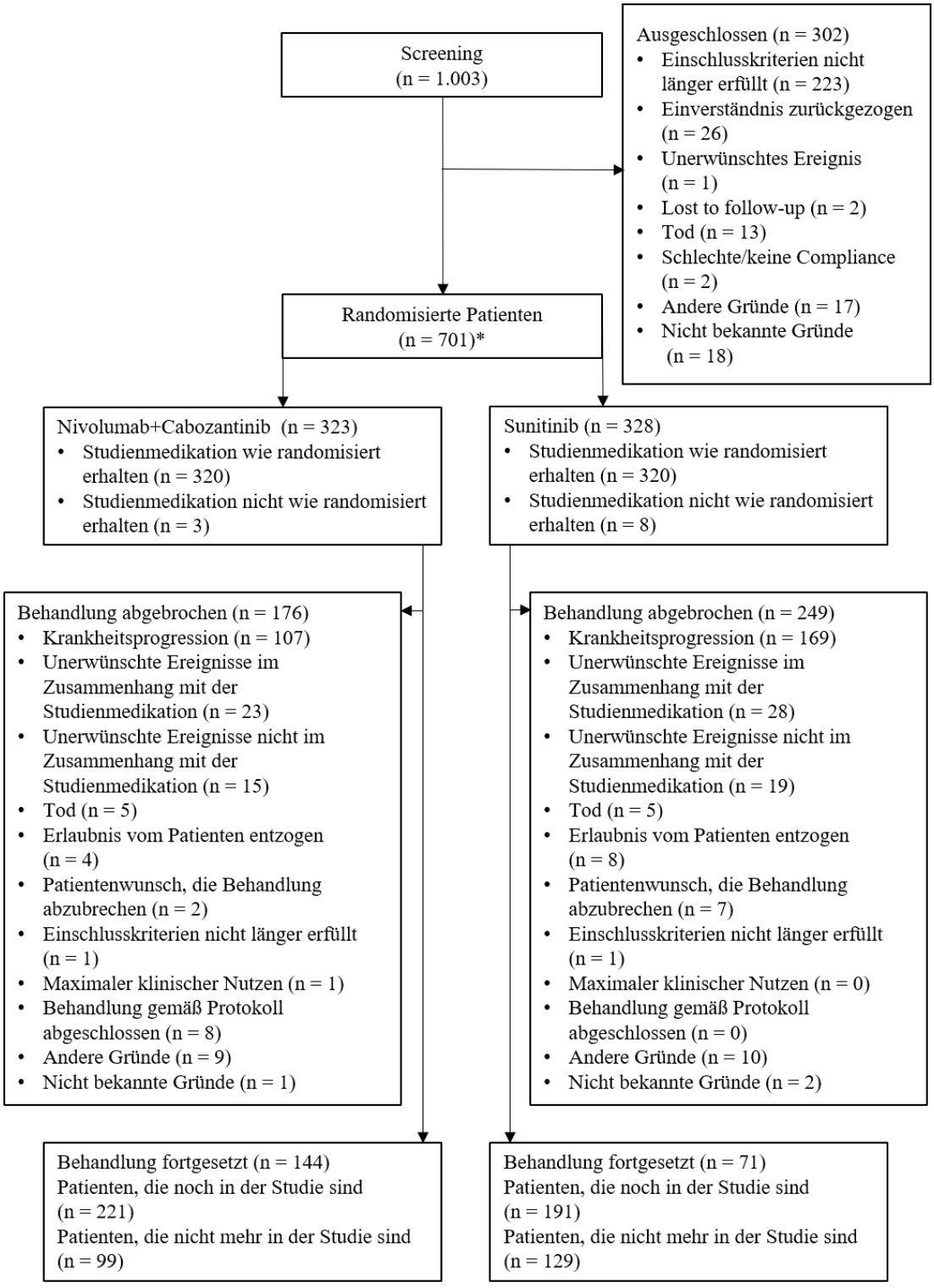



Abbildung 4-36: Patientenfluss der Studie CA209-9ER, Datenschnitt vom 10.09.2020

*Arm B (Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab+Cabozantinib) ist nicht dargestellt, da die Randomisierung in diesen Studienarm mit dem überarbeiteten Studienprotokoll 01 vom 17. Dezember 2017 gestoppt wurde. In den Studienarm B wurden 50 Patienten aufgenommen. Dieser Studienarm wurde nicht für die vergleichenden Analysen herangezogen.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-214

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war der Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *objective response rate*), des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) sowie des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC, *renal cell carcinoma*).<br><br>Primäre Ziele:<br>• Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC (*independent radiology review committee*)) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br><br>Sekundäre Ziele:<br>• Bestimmung des PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung der ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und jeglicher Prognose<br>• Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Hypothese:<br>Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt im Vergleich zur Behandlung mit Sunitinib als Monotherapie zu einer Verbesserung der ORR, dem PFS oder dem Gesamtüberleben bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppen-Design.<br>Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Nivolumab+Ipilimumab und Sunitinib. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 02 (06-Aug-2014):**<br>• Auf Empfehlung der deutschen Behörde wurde zum Screening ein HIV-Test festgelegt und ein positiver HIV-Test wurde als Ausschlusskriterium aufgenommen.<br>**Amendment 04 (05-Nov-2014):**<br>• Ein IMDC-Prognosefaktor wurde geändert, da nicht alle Labore eine Obergrenze für den Normwert des korrigierten Serumkalziumwerts haben.<br>• Ein Leberfunktionstest wurde für alle Patienten unter Nivolumab vor jeder neuen Dosis ab dem dritten Zyklus ergänzt.<br>**Amendment 06 (05-Nov-2014):**<br>• Das Protokoll wurde stärker an die Kriterien der Sunitinib-Fachinformation bezüglich Dosisänderung und Therapieabbruch angepasst.<br>**Amendment 07 (21-Jan-2015):**<br>• Auf Empfehlung der deutschen Ethikkommission wurde eine zusätzliche Urinuntersuchung für Patienten unter Ipilimumab (Visiten in den Zyklen 1 und 2) und Sunitinib (alle Visiten) festgelegt, um frühzeitig das Auftreten einer Proteinurie oder anderer unerwünschter Ereignisse der Nieren detektieren zu können. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien:<br>1. Unterschriebene Einwilligungserklärung<br>2. Zielpopulation<br>• histologisch bestätigtes RCC mit klarzelligem Anteil<br>• fortgeschrittenes (keine kurative chirurgische oder Radio-Therapie möglich) oder metastasiertes (AJCC-Stadium IV) RCC<br>• keine vorherige systemische Therapie des RCC mit folgender Ausnahme:<br>– vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie eines vollständig resezierbaren RCC, wenn eine solche Therapie nicht gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtet war und wenn ein Rezidiv |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | frühestens 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie auftrat<br>• KPS (*Karnofsky Performance Score*) ≥ 70 %<br>• anhand der RECIST1.1-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) messbare Erkrankung<br>• Vorliegen einer Tumorgewebeprobe (*Formalin Fixed-Paraffin Embedded* [FFPE] archiviert oder Neuentnahme, Block oder ungefärbter Schnitt)<br>• Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil, Kategorisierung erfolgt bei Studieneinschluss<br>• Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil müssen mindestens einen der folgenden Prognosefaktoren gemäß IMDC-Kriterien (*International Metastatic RCC Database Consortium*) aufweisen (Patienten, bei denen keines der Kriterien vorliegt, sind für die Kohorte der Patienten mit günstigem Risikoprofil geeignet):<br>– KPS = 70 %<br>– Zeit seit Diagnosestellung < 1 Jahr<br>– Hämoglobinwert unterhalb der Untergrenze des Normbereichs (LLN, *lower limit of normal)*<br>– korrigierter Serumkalziumwert > 10 mg/dL<br>– Neutrophilenzahl oberhalb der Obergrenze des Normbereichs (ULN, *upper limit of normal*)<br>– Thrombozytenzahl oberhalb des ULN<br>3. Alter und Reproduktionsstatus<br>• Männer und Frauen ≥ 18 Jahre<br>• bei Frauen im gebärfähigen Alter Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis<br>• Frauen dürfen nicht stillen<br>• bei Frauen im gebärfähigen Alter Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation)<br>• bei Männern, die sexuellen Kontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter haben, Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (für 90 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation)<br><br><u>Ausschlusskriterien</u>:<br>1. Erkrankung:<br>• vorangegangene oder aktuell vorliegende ZNS-Metastasen (MRI- oder CT-Scan des Gehirns innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erforderlich)<br>2. Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen:<br>• vorherige gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtete Behandlung<br>• vorherige Behandlung mit einem Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, CTLA-4 oder andere T-Zell-Kostimulatoren oder Checkpoint-Signalwege |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • aktive oder vorangegangene Autoimmunerkrankung oder Syndrome, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent) oder Immunsuppressiva erfordern; Ausnahmen: Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes oder Hypothyreose infolge einer autoimmunen Thyreoiditis, die eine Hormonersatztherapie erfordert<br>• jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert<br>• unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz<br>• bestehende symptomatische Herzrhythmusstörung oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTcF-Verlängerung (> 450 ms bei Männern bzw. 470 ms bei Frauen)<br>• trotz antihypertensiver Behandlung schlecht kontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≥ 150 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg)<br>• innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss: Kardiäre Angioplastie oder Stentimplantation, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Operation, symptomatische periphere Gefäßerkrankung, Herzversagen des Stadiums III oder IV (nach *New York Heart Association*)<br>• zerebrovaskuläre Erkrankung inklusive transitorische ischämische Attacke innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss<br>• vorangegangene tiefe Venenthrombose, die nicht adäquat mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde<br>• pulmonale Embolie in den vorherigen 6 Monaten, außer stabile, nicht-symptomatische Embolie, die mindestens 6 Wochen mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde<br>• abdominale Fistel, gastrointestinale Perforation oder intraabdominaler Abszess in den vorherig 6 Monaten<br>• schwerwiegende nicht-heilende Wunde oder Ulzeration<br>• Beleg für aktive Blutungen oder Blutungsneigung oder medizinisch relevante Blutung innerhalb der vergangenen 30 Tage<br>• Bedarf an Antikoagulation, außer niedermolekularem Heparin<br>• maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre, Ausnahme: Lokale, offenbar geheilte Tumore, wie Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, in situ Prostata-, Zervix- oder Mammakarzinom<br>• positiver HIV-Test bei der Screening-Visite oder davor, oder Vorliegen von AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)<br>• positiver Test für Hepatitis B oder Hepatitis C<br>• jegliche medizinische Bedingung (z.B. assoziiert mit Diarrhoe oder akuter Divertikulitis), die nach Ansicht des |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Prüfarztes das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko erhöhen oder die Auswertung der Sicherheits-Daten erschweren würde<br>• große Operation (z.B. Nephrektomie) weniger als 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation<br>• Krebsbehandlung weniger als 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation oder palliative lokale Bestrahlungstherapie weniger als 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation<br>• Auftreten einer Toxizität verursacht von einer vorangegangenen Krebsbehandlung, ausgenommen Alopezie, die sich vor Einnahme der Studienmedikation nicht zu Grad 1 (NCI CTCAE - Version 4) oder zum Wert zu Studienbeginn zurückgebildet hat<br>• gleichzeitige Einnahme eines CYP3A4-Induktors oder starken CYP3A4- Inhibitors<br>• gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption von Sunitinib beeinträchtigen könnte (z.B. Malabsorptionssyndrom, Colitis ulcerosa, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, oder Dünndarmresektion) |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrisch mit 174 Zentren in 28 Ländern:<br>Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Nivolumab+Ipilimumab-Arm</u>:<br>• 3 mg/kg Nivolumab i.v. und 1 mg/kg Ipilimumab i.v. alle drei Wochen für 4 Zyklen<br>• anschließend 3 mg/kg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen<br>• Dosisanpassungen waren nicht erlaubt<br>• Dosisverzögerungen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt<br>• die Behandlung konnte über einen Progress hinaus fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurden<br><u>Sunitinib-Arm</u>:<br>• kontinuierliche Zyklen aus 50 mg Sunitinib oral täglich für vier Wochen mit anschließender Einnahmepause für zwei Wochen<br>• 2 Dosisreduktionen in 12,5 mg-Schritten waren gemäß Fachinformation möglich<br>• Dosiseskalationen gemäß Fachinformation waren möglich<br>• Dosisverzögerungen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren erlaubt<br>• die Behandlung konnte über einen Progress hinaus fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurden |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <u>Co-primäre Endpunkte</u>:<br>• ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br>• Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil<br><u>Sekundäre Endpunkte</u>:<br>• ORR (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten jeglicher Prognose<br>• PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten jeglicher Prognose<br>• Gesamtüberleben bei Patienten jeglicher Prognose<br>• Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei Patienten jeglicher Prognose<br><u>Explorative Endpunkte</u>:<br>• Sicherheit und Verträglichkeit:<br>o Todesfälle, UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch oder Dosisverzögerungen führen, Laborwertabnormalitäten<br>• Immunogenität von Nivolumab+Ipilimumab (Serum-ADA (*anti-drug antibodies*), neutralisierende ADA)<br>• PFS (basierend auf der Bewertung des IRRC) bei Patienten mit günstigem Risikoprofil<br>• Gesamtüberleben bei Patienten mit günstigem Risikoprofil<br>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G<br>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FKSI-19<br>• Globaler Gesundheitszustand nach EQ-5D<br>• Pharmakokinetik und Expositions-Wirkungsbeziehung von Nivolumab<br>• Krankheitsbezogene symptomatische Progression nach FKSI-19 |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | **Amendment 04 (05-Nov-2014):**<br>• Das Auftreten von UE wurde als zusätzlicher sekundärer Endpunkt definiert.<br>**Amendment 13 (04-Aug-2016):**<br>• Als dritter primärer Endpunkt wurde die ORR bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil definiert (co-primärer Endpunkt).<br>• Sprachliche Anpassungen wurden vorgenommen, um eine Erhebung von zusätzlichen Überlebensdaten abweichend |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | von den im Protokoll spezifizierten Zeitpunkten zu ermöglichen. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlplanung berücksichtigte die drei co-primären Endpunkte: ORR, PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. Der Gesamt-Alphafehler betrug 0,05 und wurde auf die drei co-primären Endpunkte aufgeteilt: 0,001 für ORR, 0,009 für PFS und 0,04 für das Gesamtüberleben.<br>Es wurde geschätzt, dass etwa 1070 Patienten in einem 1:1-Verhältnis randomisiert werden, darunter 820 Patienten (76,6 %) mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und 250 Patienten (23,4 %) mit günstigem Risikoprofil. Unter der Annahme einer festen Einschlussrate von 57 Patienten im Monat (40 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) würde die Randomisierung der 1070 Patienten 20,5 Monate dauern.<br>Unter der Annahme einer Screen-Failure-Rate von 21 % wurde geschätzt, dass etwa 1355 Patienten eingeschlossen werden müssen, um 820 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil randomisieren zu können. Der Patienteneinschluss wurde gestoppt, sobald 820 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil randomisiert wurden.<br>Etwa 639 Ereignisse (Todesfälle) unter den 820 randomisierten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil waren erforderlich, um mit 90 %iger Power ein HR *(Hazard Ratio)* von 0,766 mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,04 zu detektieren. Ein HR von 0,766 entspricht einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 20 Monaten unter Sunitinib-Monotherapie (gewichteter medianer Schätzer, basierend auf der Annahme eines medianen Überlebens von 26 Monaten bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil und 8 Monaten bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) um 30,6 % auf 26,1 Monate im experimentellen Behandlungsarm.<br>Es wurde angenommen, dass ein HR von maximal 0,846, welches einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mindestens 3,6 Monate entspräche, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens im experimentellen Behandlungsarm in der finalen Auswertung führen würde. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Zwei Interimsanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens waren a priori geplant:<br>• Die erste Interimsanalyse sollte zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des PFS stattfinden, zu diesem Zeitpunkt wurden 370 Todesfälle unter den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil erwartet (etwa 58 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse).<br>• Die zweite Interimsanalyse sollte stattfinden, wenn 479 Todesfälle unter den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil eingetreten sind (etwa 75 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse). |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die Interimsanalysen sollten eine vorzeitige Beendigung der Studie bei einem Überlegenheitsnachweis ermöglichen. Die Grenzen für die Feststellung der Überlegenheit basieren auf der tatsächlichen Anzahl der Todesfälle unter Anwendung der Lan-DeMets „*spending function*“ sowie der O´Brien-und-Fleming-Grenzen in EAST v5.4.<br>Die Abbruchgrenze für die erste Interimsanalyse bei exakt 370 Todesfällen lag bei 0,0045 (HR = 0,74, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6,9 Monate).<br>Die Abbruchgrenze für die zweite Interimsanalyse bei exakt 479 Todesfällen lag bei 0,0131 (HR = 0,8, entsprechend einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 5,1 Monate).<br>Die statistische Signifikanzgrenze für eine Überlegenheit in der finalen Analyse des Gesamtüberlebens bei 639 Todesfällen lag bei 0,0354. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS, *Interactive Voice Response System*). |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 erfolgte stratifiziert nach IMDC-Prognosescore (Anzahl der IMDC-Prognosefaktoren 0 / 1 – 2 / 3 – 6) sowie Region (USA / Kanada und West- und Nordeuropa / Rest).<br>Die Randomisierung wurde mittels permutierter Blöcke in jedem Stratum durchgeführt. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zentrale Zuteilung per Telefon (IVRS). |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | ICON Clinical Research erstellte und betrieb das IVRS für die Studie.<br>Nach Eignungsprüfung der Patienten und dem Erhalt des ICF wurden die Patienten mittels IVRS in die Studie aufgenommen. Über das System wurde eine Patienten-Identifikationsnummer vergeben und die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme vorgenommen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es fand keine Verblindung statt. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht relevant. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Populationen**<br>• zur Auswertung der **Wirksamkeitsendpunkte**: alle randomisierten Patienten (primäre Endpunkte: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil / sekundäre Endpunkte: alle Patienten).<br>• zur Auswertung der **Sicherheitsendpunkte**: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben<br>**Statistische Methoden:**<br>ORR<br>Für jeden Behandlungsarm wurde ein Schätzer für die Responserate mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) nach Clopper-Pearson berechnet. Ein zweiseitiges 95%-KI für die Differenz der Responseraten zwischen den Behandlungsarmen wurde ebenfalls berechnet.<br>Für die Differenz der ORR zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiges 95%-KI nach der Methode von DerSimonian and Laird, unter Anwendung fester Effekte und Adjustierung für die Randomisierungsstrata, berechnet.<br>PFS<br>Für die primäre Analyse des PFS wurde ein zweiseitiger p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Tests zum Niveau $\alpha = 0{,}009$ berechnet.<br>Ein Schätzer für das HR des PFS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges 99,1 %-KI für das HR wurde angegeben.<br>Die PFS-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane PFS in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | für die 1-Jahres-PFS-Raten wurden mit den zugehörigen 95 %-KI mittels Log-log-Transformation berechnet.<br><br>Gesamtüberleben<br><br>Das Gesamtüberleben wurde zwischen den Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mittels O´Brien-und-Fleming „*spending function*“ festgelegt.<br><br>Ein Schätzer für das HR des Gesamtüberlebens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Ein zweiseitiges 100*(1-$\alpha$) %-KI für das HR wurde angegeben.<br><br>Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation berechnet.<br><br>Unerwünschte Ereignisse<br><br>Unerwünschte Ereignisse wurden deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis).<br><br>Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Time-to-Onset, Time-to-Resolution) wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane und zugehörige 95 %-KI basierend auf der Brookmeyer-und-Crowley-Methode wurden dargestellt (Berechnung der Konfidenzintervalle mittels Log-log-Transformation). |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Folgende Subgruppenanalysen wurden a priori für die Endpunkte ORR, PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geplant:<br>• Alter (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 Jahre)<br>• Geschlecht (Männer / Frauen)<br>• Ethnie<br>• Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest)<br>• KPS (< 90 / ≥ 90)<br>• Baseline IMDC-Prognosescore (1 – 2 / ≥ 3)<br>• Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie für ein lokalisiertes oder lokal fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (ja / nein)<br>• Vorherige Nephrektomie (ja / nein)<br>• Vorherige Radiotherapie (ja / nein)<br>• Zeit seit Erstdiagnose (<1 Jahr / ≥ 1 Jahr)<br>• LDH-Wert (≤ 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs / > 1,5-fache Obergrenze des Normbereichs)<br>• Hämoglobin-Wert (< Untergrenze des Normbereichs / ≥ Untergrenze des Normbereichs)<br>• Korrigierter Serumkalziumwert (≤ 10 mg/dl / > 10 mg/dl) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Alkalische Phosphatase (< Obergrenze des Normbereichs / ≥ Obergrenze des Normbereichs)<br>• Baseline PD-L1-positiv für Cut-off 1 % (ja / nein)<br>• Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 5 % (ja / nein)<br>• Baseline PD-L1- positiv für Cut-off 10 % (ja / nein)<br><br>Folgende deskriptive Subgruppenanalysen wurden a priori für unerwünschte Ereignisse und Arzneimittel-Nebenwirkungen nach CTC-Grad (jegliche, Grad 3-4, Grad 5) geplant:<br>• Alter (< 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 bis < 85 / ≥ 65 Jahre)<br>• Geschlecht (Männer / Frauen)<br>• Rasse<br>• Region (USA / Kanada und West- und Nord-Europa / Rest)<br>Die Auswertung wurde für unerwünschte Ereignisse durchgeführt, die im Zeitraum der Behandlung + 30 Tage aufgetreten sind. |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Nivolumab+Ipilimumab: 550<br>Sunitinib: 546<br><br>b) Nivolumab+Ipilimumab: 547<br>Sunitinib: 535<br><br>c) <u>Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil:</u><br>Nivolumab+Ipilimumab: 425<br>Sunitinib: 422 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Von den 1.096 randomisierten Patienten wurden 1.082 Patienten behandelt.<br>Im Nivolumab+Ipilimumab-Arm wurde jeweils ein randomisierter Patient aufgrund Patientenwunsch, Widerruf der Einverständniserklärung und Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien nicht behandelt.<br>Im Sunitinib-Arm wurde ein randomisierter Patient aufgrund Krankheitsprogression, zwei Patienten aufgrund Patientenwunsch, sechs Patienten aufgrund Widerrufes der Einverständniserklärung sowie zwei Patienten aufgrund fehlender Compliance nicht behandelt.<br>Die Anzahl der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, sowie die Gründe für Therapieabbrüche sind im nachfolgenden Flowchart aufgeführt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 16.10.2014 (*first patient first visit*)<br>*Clinical database lock* für den finalen Studienbericht: 07.08.2017<br>Erwartetes Studienende: 03/2021 [Studiendauer verlängert] |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Das unabhängige *Data Monitoring Committee* (DMC) beurteilte die Interimsdaten am 06.09.2017 gemäß der geplanten Interimsanalyse. Das DMC bestätigte ein Erreichen der im Voraus definierten Grenze für das Gesamtüberleben und empfahl BMS, die Studie vorzeitig zu beenden. |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

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

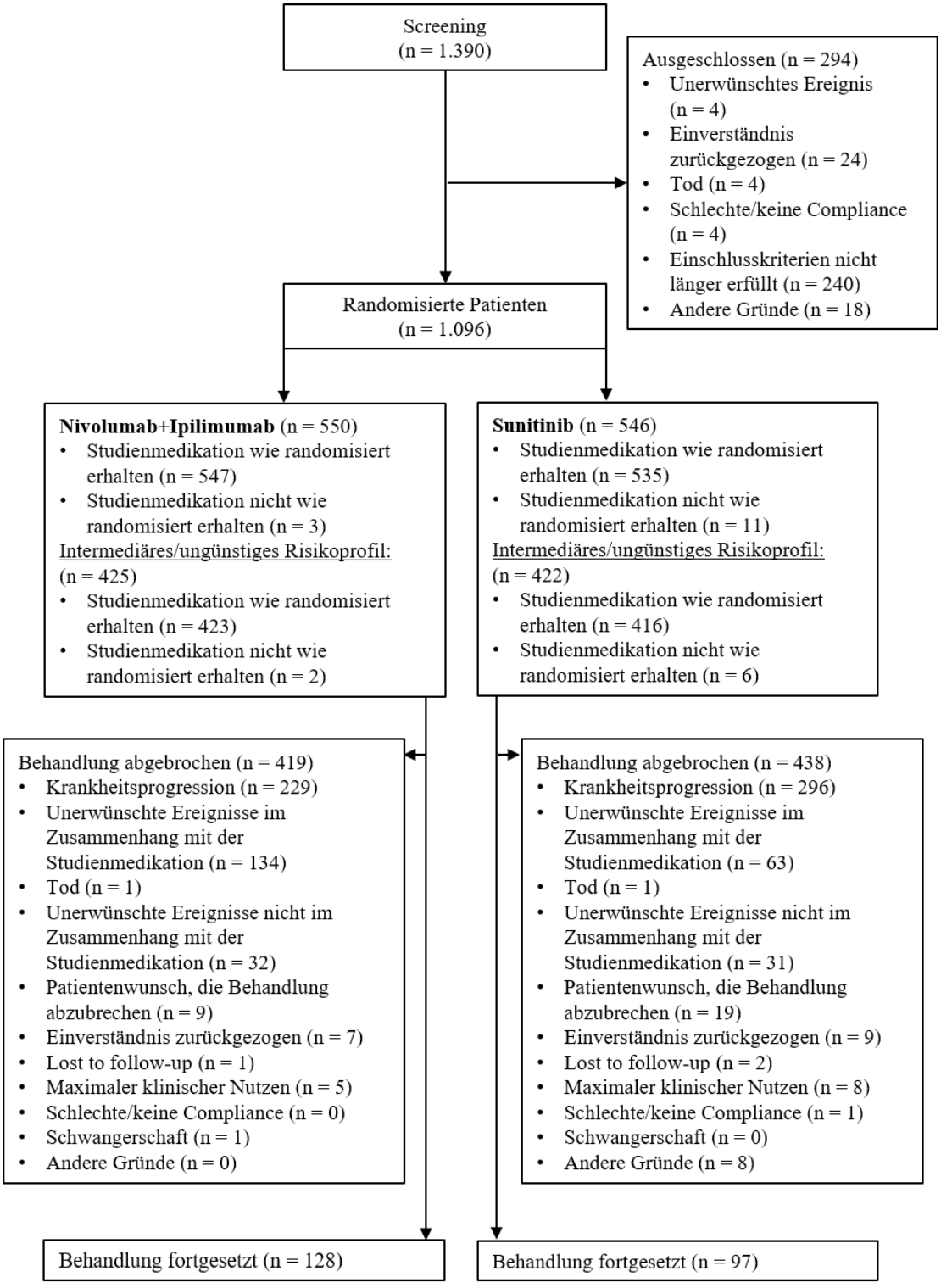



Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie CA209-214, Datenschnitt vom 07.08.2017

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-426

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäre Studienziele<br>für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR)<br>• Gesamtüberleben<br><br>Hypothesen:<br>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i.v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.<br>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i.v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.<br><br>Sekundäre Studienziele<br>• für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:<br>• Objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR<br>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24<br>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit<br>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS<br>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Hypothesen:<br>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i.v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verbesserung der Objektiven Ansprechrate, der Krankheitskontrollrate und der Dauer des Ansprechens.<br><br>Explorative Studienziele<br>für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR<br>• Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L-Fragebogen<br>• Pharmakokinetik von Pembrolizumab<br>• Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, multizentrische, offene Studie der Phase-III.<br>Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzell-karzinom, wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungs-gruppen randomisiert:<br>• Pembrolizumab (200 mg i.v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich)<br>• Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapie-pause) |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 03 am 13. März 2017**<br>Text der Ein- und Ausschlusskriterien wurde zur Klarstellung überarbeitet und um unnötige Schwierigkeiten zu beseitigen.<br><br>**Amendment 06 am 08 August 2017**<br>• Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.<br>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebens-qualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.<br><br>**Amendment 08 am 28 August 2017**<br>• Das Ausschlusskriterium „Übergangszellkarzinom des Urothels“ wurde zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.<br>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.<br><br>**Amendment 10 am 19 Oktober 2017**<br>• Zeitpunkte der Laboruntersuchungen (Prothrombinzeit/ *International Normalized Ratio*, Chemie, Urinanalyse) und *Karnofsky Performance Status* (KPS) nach Zyklus 7 wurden geändert von jedem zweiten Zyklus zu jedem Zyklus, damit eine vollständige Bewertung der Sicherheit bei jeder Visite möglich ist<br><br>**Amendment 12 am 03 Mai 2018**<br>• Überarbeitung der Annahmen der Berechnung der Power bzw. des angenommen medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und medianen Gesamtüberlebens basierend auf der Zahl der randomisierten Patienten<br>• Überarbeitung des Triggers für den Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse von 50 % finale Gesamtüberleben-Ereignisse zu 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse und mindestens 7 Monate Follow-up, um eine gewisse Datenreife bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Vorhersagbarkeit des Analysezeitpunktes sicherzustellen<br>• Hinzufügen einer zweiten Zwischenanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, um früher die Möglichkeit zu haben, positive Effekte bei einer gewissen Datenreife zu beobachten<br>• Das initiale α für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und das Gesamtüberleben wurde von 0,1 % und 2,4 % zu 0,2 % und 2,3 % geändert<br>• Die geschätzte Studiendauer wurde zu 44 Monaten geändert<br>• Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24<br>• Die Definition von stabiler Erkrankung wurde geändert zu stabiler Erkrankung für ≥ 6 Monate |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Aktualisierung der Zensierungsregeln der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Dauer des Ansprechens<br>• Aktualisierung der Kriterien für Tier 2 Sicherheitszielkriterien und Aktualisierung der Liste weiterer Ereignisse, welche als Tier 2 oder Tier 3 Ereignisse gewertet werden |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>• Fähig und gewillt, eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie zur Verfügung zu stellen. Der Patient durfte auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftigen biomedizinischen Untersuchungen teilzunehmen.<br>• Mindestens 18 Jahre am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung.<br>• Histologisch bestätigte Diagnose von RCC mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Differenzierung.<br>• Lokal fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung (z. B. neu diagnostiziertes RCC im Stadium IV gemäß dem American Joint Committee on Cancer) oder rezidivierender Erkrankung.<br>• Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt/Radiologen des Prüfzentrums. Zielläsionen, die sich in einem vorher bestrahlten Bereich befinden, werden als messbar betrachtet, wenn eine Progression in einer solchen Läsion nachgewiesen wurde.<br>• Keine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenes RCC.<br>• Bereitstellung einer neuen oder archivierten Gewebeprobe einer kürzlich gewonnen Kern- oder Exzisionsbiopsie einer vorher nicht bestrahlten Tumorläsion. Formalin-fixierte, paraffineingebettete Gewebeblöcke werden Schnitten gegenüber bevorzugt.<br>• KPS ≥ 70 %, festgestellt innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung.<br>• Patienten, die eine resorptive Knochentherapie erhalten, mussten die Therapie mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung begonnen haben.<br>• Adäquate Organfunktion definiert wie folgt und alle Screening-Tests sollten innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung durchgeführt werden:<br>Hämatologische Parameter:<br>o Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1.500/mm³ oder ≥ 1,5 x $10^9$/L<br>o Blutplättchen ≥ 100.000/$mm^3$ oder 100 x $10^9$\L<br>o Hämoglobin ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L ohne Transfusion von roten Blutkörperchen innerhalb von 2 Wochen nach dem Screeningtest<br>Nierenparameter:<br>o Serumkreatinin ≤ 1,5 x Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN) oder berechnete Kreatinin- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Clearance ≥ 40mL/min für Patienten mit Kreatinin Level > 1,5 x institutionellem ULN<br>o Urinprotein < 2+ gemessen durch einen Urinteststreifen. Falls der Teststreifen ≥ 2+ ist, dann muss das 24 Stunden Urinprotein < 2 g sein, oder das Urinprotein-Kreatin-Verhältnis (UPC) muss < 2 sein<br>Leberparameter:<br>o Serum Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5 x ULN oder Direkt-Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit Gesamt-Bilirubin Level > 1,5 ULN<br>o Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x ULN<br>Gerinnungsparameter:<br>o *International Normalized Ratio* oder Prothrombinzeit ≤ 1,5 x ULN, außer der Patient erhält eine gerinnungs-hemmende Therapie, so lange Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit innerhalb der therapeutischen Spanne bei einer beabsichtigten Verwendung von Gerinnungshemmern liegen<br>• Gebärfähige Patientinnen mussten 72 Stunden vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest notwendig.<br>• Gebärfähige Patientinnen müssen sich dazu bereiterklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden.<br>Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist.<br>• Männliche fruchtbare Patienten müssen sich dazu bereit-erklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungs-methode zu verwenden.<br>Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist.<br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>• Gegenwärtige Teilnahme und Erhalt einer Studientherapie oder Teilnahme an einer Studie eines Prüfmedikaments und Erhalt einer Studientherapie oder Benutzung eines Prüfgerätes innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung.<br>• Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, oder Patient hat sich nicht von unerwünschten Ereignissen aufgrund der vorherigen Behandlung erholt.<br>• Vorangegangene Therapie mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Medikament oder mit einem Antikörper, der auf irgendwelche andere immunregulierende Rezeptoren oder Mechanismen abzielt. Beispiele solcher Antikörper beinhalten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | (aber beschränken sich nicht auf) Antikörper gegen IDO, PD-L1, IL-2R und GITR.<br>• Vorangegangene systemische Krebstherapie für RCC (z. B. VEGF/VEGFR, Chemotherapie oder gegen mTOR gerichtete Medikamente).<br>Bemerkung: Vorangegangene neoadjuvante/adjuvante Therapie gegen RCC ist akzeptabel, falls mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen.<br>• Vergangene schwerwiegende hypersensitive Reaktion auf Axitinib oder Sunitinib.<br>• Diagnostizierte Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie, welche den physiologischen Kortikosteroid-Level überschreitet oder irgendeine andere Form einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung, ausgenommen ist der Fall einer Therapie aufgrund Metastasen des zentralen Nervensystems.<br>• Aktive Autoimmunerkrankung, welche innerhalb der letzten beiden Jahre vor Randomisierung einer systemischen Behandlung bedurfte oder eine vergangene dokumentierte klinische schwerwiegende Autoimmunerkrankung.<br>• Weitere bekannte Malignität, die fortgeschritten ist oder eine aktive Therapie innerhalb der letzten drei Jahre erforderte.<br>Bemerkung: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächiges Blasenkarzinom oder *Carcinoma in situ* wie Brustkrebs in situ sind akzeptabel, wenn sie einer potenziellen kurativen Therapie unterzogen wurden.<br>• Bekannte aktive ZNS Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, wenn sie radiologisch stabil sind, also ohne den Nachweis einer Progression innerhalb von mindestens 4 Wochen (festgestellt durch wiederholte bildgebende Verfahren in der Screening Phase), klinisch stabil sind und ohne die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens 14 Tage vor Randomisierung sind.<br>• Vorherige (nicht-infektiöse) Pneumonitis, welche Steroide nötig machte, oder gegenwärtige Pneumonitis.<br>• Aktive Infektion, welche eine systemische Therapie erfordert.<br>• Bekannte vorangegangen HIV-Infektion.<br>Bemerkung: HIV 1- und/oder HIV 2-Antikörper-Tests sind nötig, falls der Prüfarzt Grund zur Annahme hat, dass der Patient eine HIV-Infektion hat oder dies anderweitig durch lokale Richtlinien erforderlich ist.<br>• Bekannte vorangegangene Hepatitis B oder bekannte aktive Hepatitis C<br>Bemerkung: HCV RNA Tests sind nicht notwendig in den Ländern, in denen die lokale Regelversorgung nur Hepatitis C Antikörper Tests als Nachweis für den Hepatitis C Status verwendet<br>• Lebendvirusimpfung innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Klinisch signifikante gastrointestinale (GI) Abnormität; darin enthalten:<br>o Malabsorption, vollständige Magenresektion, oder irgendein anderer Zustand, der die Absorption von oral aufgenommenen Medikamenten beeinflussen könnte.<br>o Aktive GI Blutung, nachgewiesen durch Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten ohne Nachweis von Auflösung dokumentiert durch Endoskopie oder Koloskopie<br>o Intraluminale metastatische Läsion mit vermuteter Blutung, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa oder andere GI Zustände in Verbindung mit einem erhöhten Perforationsrisiko<br>• QT Intervall berichtigt um die Herzfrequenz (QTc) ≥ 480 msec<br>• Eine der folgenden kardiovaskulären Zustände innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung:<br>o Myokardinfarkt<br>o Instabile Angina Pectoris<br>o Kardiale Angioplastie oder Verwendung von Stents<br>o Koronarer/peripherer Arterien Bypassgraft<br>o Kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach *New York Heart Association*<br>o Zerebrovaskulärer Unfall oder transitorische ischämische Attacke<br>• Vorangegangene tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening<br>• Schlecht kontrollierter Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck (*Systolic Blood Pressure*, SBP) ≥ 150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck (*Diastolic Blood Pressure*, DBP) ≥ 90 mm Hg<br>Bemerkung: Die Messung des Blutdrucks (*Blood Pressure*, BP) basiert auf einem Durchschnitt von 3 Messungen in einem Abstand von mindestens 2 Minuten. Patienten mit BP ≥ 150/90 mm Hg beim anfänglichen Screening können mit anti-blutdrucksteigernden Medikamenten behandelt werden, um einen gut kontrollierten Status zu erreichen und sind geeignet mit erneut beurteiltem SBP/DBP von < 150/90 mm Hg<br>• Nachweis von unzureichender Wundheilung.<br>• Aktive Blutungsstörungen oder andere vorangegangene signifikante Blutungsepisoden innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung<br>• Bluthusten innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung<br>• Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten oder Nahrung, die bekanntlich starke Cytochrom P450 (CYP3A4/5) Inhibitoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol, und Grapefruit oder Grapefruitsaft |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Bemerkung: Die topische Anwendung dieser Medikamente, wie 2 % Ketoconazol Creme ist erlaubt<br>• Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten, die bekanntlich starke CYP3A4/5-Induktoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanneskraut; oder Medikamente mit bekanntem proarrythmischem Potenzial<br>• Vorangegangener oder gegenwärtiger Nachweis irgendeiner Erkrankung, Therapie oder Abnormitäten von Laborparametern, die das Ergebnis der Studie oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinflussen könnten, oder es aus Sicht des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten ist, an der Studie teilzunehmen<br>• Bekannte psychiatrische Störung oder Drogenmissbrauch, welche die Einhaltung der Anforderungen an die Studie beeinflussen würde<br>• Vorangegangene Organtransplantation<br>• Schwanger oder stillend oder erwartete Zeugung eines Kindes innerhalb der prognostizierten Studiendauer, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Studienbehandlung |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie mit 124 Studienzentren in 16 Ländern:<br>Brasilien (6), Kanada (4), Tschechien (6), Frankreich (13), Deutschland (8), Ungarn (7), Irland (3), Japan (23), Südkorea (2), Polen (5), Russland (6), Spanien (4), Taiwan (3), Ukraine (6), Großbritannien (4), USA (24) |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | **Interventionsarm:**<br>Kombination von Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich.<br><br>**Vergleichsarm:**<br>Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause. |
| **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 Zielkriterien:**<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt)<br>• Gesamtüberleben (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache)<br><br>**Sekundäre Zielkriterien:**<br>• Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen sowie die Objektive Ansprechrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen oder stabiler |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Erkrankung für ≥ 6 Monate sowie die Krankheitskontrollrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Dauer des Ansprechens, die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis von vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum Fortschreiten der Erkrankung per RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt<br>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24<br>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit<br>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS<br>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | **Amendment 06 am 08 August 2017**<br>• Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.<br>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.<br><br>**Amendment 12 am 3. Mai 2018**<br>• Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12,18 und 24 |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | In der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) und den Vergleichsarm (Sunitinib) randomisiert. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben sind die primären Endpunkte der Studie. Es war eine Fallzahl von 840 geplant, die folgende Berechnung der Power basiert jedoch auf der Zahl der randomisierten Patienten (N = 861).<br>Für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen und einer Zwischenanalyse bei ungefähr 75 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen, hat die Studie ungefähr 99 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,60 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib) bei einem $\alpha = 0,2$ % (einseitig) festzustellen. Die Berechnung nimmt eine HSD $\alpha$-Spending-Funktion mit $\gamma = -2$ an, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 0,2 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen für die erste |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Zwischenanalyse und die finale Analyse werden mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert.<br>Für den Endpunkt Gesamtüberleben, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 404 finalen Gesamtüberleben-Ereignissen und 2 Zwischenanalysen (bei ungefähr 48 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 1 und 74 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 2), hat die Studie ungefähr 80 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,75 bei einem $\alpha = 2,3$ % (einseitig) festzustellen. Die Berechnung verwendet eine lineare α-Spending-Funktion mit einem festen α-Spending von 0,0001 bei Zwischenanalyse 1 und das übrige α-Spending wird approximiert durch eine HSD α-Spending-Funktion mit $\gamma = -4$, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 2,3 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen wird mit 43 Monaten nach Studienbeginn prognostiziert. Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen für die erste und zweite Zwischenanalyse wird mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert.<br>Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden weiteren Annahmen:<br>• Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Vergleichsarm und das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 33 Monaten im Vergleichsarm (Annahmen des medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberlebens in der Kontrollgruppe basieren auf den Daten von Sunitinib aus der Studie CheckMate 214)<br>• Jährliche Abbruchrate von 10 % für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und 1 % für das Gesamtüberleben<br>• Rekrutierungszeitraum von 15 Monaten mit monatlichem Zuwachs von 40 bis 60 Patienten in den ersten 3 Monaten und monatlichem Zuwachs von ungefähr 60 Patienten nach den ersten 3 Monaten |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Der Zweck der ersten Zwischenanalyse ist die Untersuchung der Wirksamkeit für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben. Die erste Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, um mindestens eine Power von 90 % zu gewährleisten. Des Weiteren müssen alle Patienten für mindestens 7 Monate beobachtet wurden, um ein ausreichendes Follow-up für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Objektive Ansprechrate sicherzustellen. Es wird prognostiziert, dass ungefähr 22 Monate nach Studienbeginn die beiden benötigten Kriterien erfüllt sind. Im unerwarteten Fall, dass nach einer Follow-up-Zeit von 7 Monaten nach Studienbeginn weniger als 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, wird die Zwischenanalyse so lange verschoben werden, bis 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse stattgefunden haben.<br><br>Der Zweck der zweiten Zwischenanalyse ist die finale Analyse, falls bei der ersten Zwischenanalyse keine Überlegenheit für das |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte und die zweite Untersuchung der Wirksamkeit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die zweite Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 74 % der für die finale Analyse benötigten Gesamtüberleben-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) eingetreten sind, erwartungsgemäß 31 Monate nach Studienbeginn. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind.<br><br>Ein vorzeitiger Studienabbruch tritt aufgrund folgender Kriterien ein:<br>• Zwecklosigkeit oder Sicherheit auf Empfehlung des externen *Data Monitoring Commitees* (eDMC)<br>• Qualität oder Quantität der Datenaufzeichnung ist ungenau oder unvollständig<br>• Schlechte Einhaltung von Protokoll- und regulatorischen Voraussetzungen<br>• Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Reaktionen auf Medikamente in dieser oder anderen Studien weist auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für den Patienten hin.<br>• Pläne zur Modifizierung oder Beendigung der Entwicklung des Studienmedikaments<br>• Im Falle der Entscheidung des Sponsors, das Studienmedikament nicht länger zur Verfügung zu stellen |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte zentral über ein *Interaktives Voice Response System* (IVRS)/ *Interaktives Web Response System* (IWRS). |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (günstiges Risiko versus intermediäres Risiko versus ungünstiges Risiko) und nach geographischer Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt) |
| **9** | Randomisierung, Geheim-haltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme der unverblindeten Studie. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS. |
| **11** | Verblindung | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet.<br>c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung der Patienten hatten. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Auswertungspopulationen**<br>Intention To Treat (ITT)<br>Die ITT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.<br><br>All Subjects as Treated (ASaT)<br>Die ASaT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten.<br><br>Full Analysis Set (FAS)<br>Die FAS Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.<br><br>**Primäre Wirksamkeitszielkriterien:**<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR<br>o Analysepopulation: ITT-Population<br>o Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode<br>o Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt<br>o Schätzung des Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt<br>• Gesamtüberleben<br>o Analysepopulation: ITT-Population<br>o Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode<br>o Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | ○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt<br><br>**Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:**<br>• Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR<br>○ Analysepopulation: ITT-Population<br>○ Schätzung der Risikodifferenz inklusive zugehörigem 95 %-KI mittels stratifizierter Miettinen und Nurminen Methode<br>○ Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet<br>• Dauer des Ansprechens<br>○ Analysepopulation: Patienten der ITT-Population mit vollständigem oder partiellem Ansprechen<br>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode<br>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24<br>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS<br>○ Analysepopulation: FAS Population<br>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode<br>○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt<br>○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt<br>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ C30-Fragenbogens<br>○ Analysepopulation: FAS Population<br>○ Longitudinale und deskriptive Analyse<br><br>**Explorative Zielkriterien**:<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR<br>• Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L Fragebogen<br>• Pharmakokinetik von Pembrolizumab<br>• Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren, und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen.<br><br>**Sicherheitszielkriterien:**<br>Unerwünschte Ereignisse kodiert nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.0; Schweregrad nach |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) Version 4.0<br>Tier 1:<br>• Analysepopulation: ASaT-Population (alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation)<br>• Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert<br>• Deskriptive Statistik<br><br>Tier 2:<br>• Analysepopulation: ASaT-Population<br>• Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI<br>• Deskriptive Statistik<br><br>Tier 3:<br>• Analysepopulation: ASaT-Population<br>• Deskriptive Statistik |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | **Subgruppenanalysen:**<br>Für die primären Endpunkte werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:<br>• Geschlecht (Weiblich versus Männlich)<br>• Alter (< 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)<br>• Geographische Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt)<br>• PD-L1 Status [Combined Positive Score (CPS) < 1 versus CPS ≥ 1]<br>• Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)<br>• IMDC Risikokategorie (Günstiges Risiko versus Intermediäres Risiko versus Ungünstiges Risiko, Günstiges Risiko versus Intermediäres/Ungünstiges Risiko)<br><br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>• Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten<br>• Analysepopulation: ITT-Population gesamt<br>• Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode<br>• Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt<br>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten beurteilt durch ein BICR<br><br>Weitere Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:<br>Situation 1: keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert<br>• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung<br>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheits-bewertung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung, falls Patient mit Studienmedikation behandelt wird; Progression zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs<br><br>Situation 2: keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert<br>• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird<br>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird<br>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung<br><br>Situation 3: Progression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung<br>• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod<br>• Sensitivitätsanalyse 1: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod<br>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod<br><br>Situation 4: Progression oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen<br>• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod<br>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen<br>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>Interventionsarm:</u><br>a) 432<br>b) 429<br>c) 432<br><br><u>Vergleichsarm:</u><br>a) 429<br>b) 425<br>c) 429 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten | Von den 1.062 gescreenten Patienten wurden 861 Patienten randomisiert.<br>Im Pembrolizumab+Axitinib-Arm wurden drei randomisierte Patienten nicht behandelt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Im Sunitinib-Arm wurden vier randomisierte Patienten nicht behandelt.<br>Die Anzahl der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, sowie die Gründe für Therapieabbrüche sind im nachfolgenden Flowchart aufgeführt. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie wurde am 06. Oktober 2016 initiiert.<br>Datenschnitt 1: 24. August 2018<br>Datenschnitt 2: 02. Januar 2019<br>Erwartetes Studienende: 27.01.2022 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie wurde noch nicht beendet. |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

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

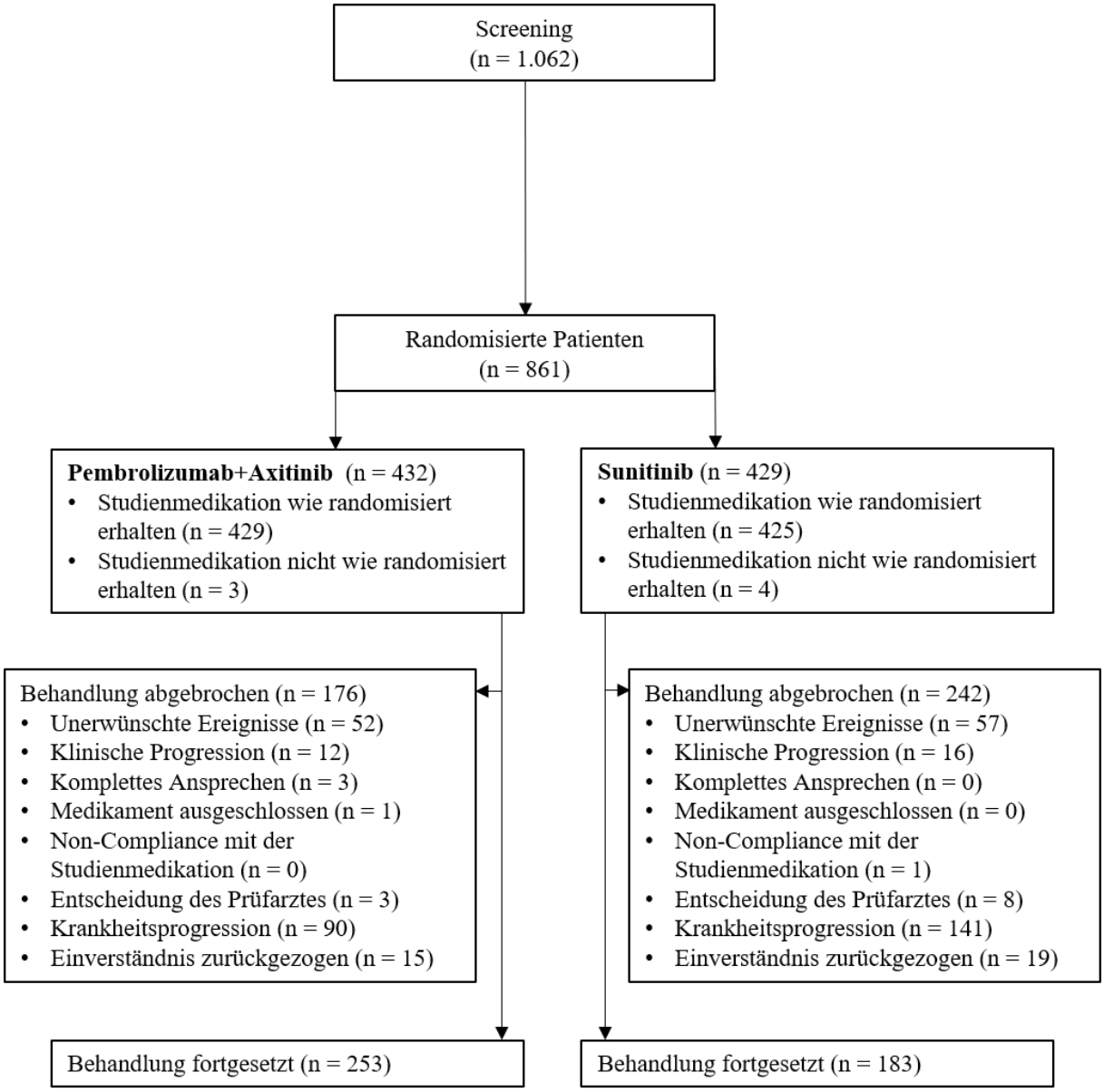



Abbildung 4-38: Patientenfluss der Studie KEYNOTE-426

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Renal 101

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Ziel<br>Nachweis der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib im OS und PFS in der Erstlinientherapie bei PD-L1-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom<br><br>Sekundäre Ziele<br>• Nachweis der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib im OS und PFS in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig von PD-L1-Status (d. h. in der Gesamtpopulation der Studie)<br>• Vergleich des PFS unter der Folgetherapie<br>• Vergleich der objektiven Ansprechrate sowie der Dauer bis zum Ansprechen und der Ansprechdauer der Patienten in beiden Gruppen<br>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib<br>• Vergleich der nierenspezifischen Symptomatik und des Gesundheitszustands der Patienten in beiden Gruppen, bestimmt mit dem FKSI-19 und FKSI-DRS und dem EQ-5D-Selbstbeurteilungsfragebogen<br><br>Hypothesen<br>Hinsichtlich der primären Studienziele wurden folgende Hypothesen geprüft:<br>$H_{01}$: $H_{RPFS+} \geq 1$ versus $H_{11}$: $H_{RPFS+} < 1$<br>$H_{02}$: $H_{ROS+} \geq 1$ versus $H_{12}$: $H_{ROS+} < 1$<br>wobei $H_{RPFS+}$ und $H_{ROS+}$ die Hazard Ratios (Interventionsarm versus Kontrollarm) für das PFS bei PD-L1-positiven Patienten bzw. das OS bei PD-L1-positiven Patienten darstellen.<br>Darüber hinaus wurden hinsichtlich der sekundären Studienziele folgende Hypothesen zusätzlich geprüft:<br>$H_{03}$: $H_{RPFS} \geq 1$ versus $H_{13}$: $H_{RPFS} < 1$<br>$H_{04}$: $H_{ROS} \geq 1$ versus $H_{14}$: $H_{ROS} < 1$<br>wobei $H_{RPFS+}$ und $H_{ROS+}$ die Hazard Ratios (Interventionsarm versus Kontrollarm) für das PFS in der Gesamtpopulation bzw. das OS in der Gesamtpopulation darstellen.<br>Der Fehler erster Art wird insgesamt auf einem Niveau (1-seitiger Test) von $\leq 0{,}025$ fixiert, indem dem PFS bei PD-L1-positiven Patienten ein $\alpha$ von 0,004 und dem OS bei PD-L1-positiven Patienten ein $\alpha$ von 0,021 zugewiesen wird. Das PFS und OS in der Gesamtpopulation werden unter Beachtung eines *Gatekeeping*-Verfahrens untersucht. Für jeden durchzuführenden Test wird das Signifikanzniveau zudem unter Berücksichtigung des gruppensequenziellen Designs der Studie bestimmt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Überlegenheitsstudie der Phase III mit zwei parallelen Behandlungsgruppen.<br>Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Avelumab+Axitinib versus Sunitinib)<br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1) und Region (Vereinigte Staaten versus Kanada/West Europa versus restliche Länder). |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Insgesamt wurden 7 Änderungen des Prüfprotokolls vorgenommen.<br><br>**<u>Änderung 2 vom 25.02.2016:</u>**<br>Folgende Protokolländerungen ergaben sich aufgrund von aktualisierten Prüferinformationen, Erkenntnissen auslaufenden Studien zur Monotherapie mit Avelumab und zur Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib sowie aus regulatorischen, lokalen oder regionalen Vorschriften an den Transfer von Tumorgewebe.<br>• Ergänzung detaillierter Informationen zu empfohlenen Medikationen zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen<br>• Klarstellung, dass nur als wesentlich klassifizierte Änderungen der Studiendokumente durch IRB/EC genehmigt werden müssen<br>o Aktualisierung der Einschlusskriterien: Klarstellung, dass Gewebescheiben des Tumors ausreichend sind, sofern lokale/institutionelle Bestimmungen den Transfer eines Gewebeblocks untersagen<br>o Reduktion der erforderlichen Kreatinin-Clearance auf ≥ 30 ml/min (vorher 50 ml/min)<br><br>**<u>Änderung 3 vom 31.08.2016:</u>**<br>Folgende Protokolländerungen wurden vorgenommen, um den wissenschaftlichen Wert der Studie zu untermauern sowie aufgrund regulatorischer Anforderungen<br>• Hinzufügen der sekundären Endpunkte PFS unter der Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch/Therapieversagen aufgrund von Toxizität, Auftreten des Therapieabbruchs/Therapieversagens und entsprechende Anpassung der zugehörigen Abschnitte zur Analyse dieser Endpunkte<br>• Ergänzung zusätzlicher Untersuchungen zur Überwachung von kardiologischen Laborwerten<br>• Ergänzung von Anweisungen zum Management von kardiologischen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen<br><br>**<u>Änderung 4 vom 09.12.2016:</u>**<br>Folgende Protokolländerungen wurden aufgrund des bekannten Risikos kardiologischer unerwünschter Ereignisse vorgenommen.<br>• Änderung der Ausschlusskriterien: Vorhergehende kardiologische Ereignisse müssen mindestens 12 (anstatt 6) Monate zurückliegen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Hinzufügen zwei weiterer Ausschlusskriterien:<br>o Ausschluss von Patienten, die in den letzten 6 Monaten eine tiefe Venenthrombose oder eine symptomatische Lungenembolie hatten<br>o Ausschluss bei Anzeichen einer Tumorbeteiligung am Herzmuskel oder Herzbeutel oder einer vom Tumor zum Herz ausgehenden Thrombosebildung<br>• Einfügung einer zusätzlichen Laboruntersuchung der kardiologischen Enzyme in Zyklus 3 (vorher nur in Zyklus 2)<br>• Bildung eines Komitees zur Bewertung und Einordnung unerwünschter kardiologischer Ereignisse und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation<br><br>**<u>Änderung 5 vom 13.06.2017:</u>**<br>Folgende Protokolländerungen wurden aufgrund aktueller Publikationen vorgenommen:<br>• Hinzunahme des Endpunkts OS bei PD-L1-positiven Patienten zusätzlich zum PFS bei PD-L1-positiven Patienten als primärer Endpunkt; entsprechende Anpassung des Prüfprotokolls, der Ziele und Endpunkte, dem Studienende und der Analyse mit den zugehörigen Abschnitten zur statistischen Methodik<br>• Hinzunahme des Endpunkts OS in der Gesamtpopulation als weiterer sekundärer Endpunkt. Entsprechend dazu wurden die Abschnitte zur Zusammenfassung, Ziele, Endpunkte und Analyse angepasst.<br>• Änderung der Bewertung für das Immunvermittelte PFS und das objektive Tumoransprechen (Bewertung durch den Prüfarzt anstelle des BICR)<br>• Aktualisierung eines Ausschlusskriteriums bei Patienten mit Hirnmetastasen: Hinzunahmen neu diagnostizierter Hirnmetastasen als Ausschlusskriterium<br>• Klarstellung der Dosierung von Avelumab bei Änderungen des Körpergewichts von ≤ 10 %: Entscheidung über eine Neuberechnung der Avelumab-Dosis wird nach lokalen Vorschriften getroffen.<br>• Aktualisierung einer Tabelle zur Handhabung immunbedingter UE durch Avelumab; Hinzunahme von Anweisungen zur Anpassung der Behandlung mit Avelumab im Fall immunbedingter UE gemäß aktualisierter Prüfarztinformation<br><br>**<u>Änderung 6 vom 27.06.2018:</u>**<br>Folgende Protokolländerung wurde vorgenommen, da weniger Todesfälle als erwartet beobachtet wurden.<br>• Hinzunahme einer dritten Interimsanalyse für OS 15 Monate nach der zweiten Interimsanalyse für OS |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>• Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms mit klarzelligem Subtyp. Die Erkrankung bei Patienten mit |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom soll nicht resezierbar sein (entweder nicht resezierbar lokal fortgeschritten oder metastasiert).<br>o Verfügbarkeit eines Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten (FFPE) Tumorgewebeblocks aus einer de novo Tumorbiopsie (z. B. Screening), alternativ 15 (mindestens 10) ungefärbte Scheiben eines FFPE-Tumorgewebeblocks<br>o Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion gemäß RECIST Version 1.1, bei der keine vorherige Bestrahlung stattfand.<br>• Vorliegen einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient über alle Aspekte der klinischen Prüfung informiert wurde.<br>• Patient ist willens und in der Lage die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und weitere Studienmaßnahmen zu befolgen.<br>• Alter ≥ 18 Jahre, in Japan ≥ 20 Jahre<br>• Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten<br>• ECOG-PS von 0 oder 1<br>• Kein Hinweis auf eine bestehende, unkontrollierte Hypertonie, dokumentiert durch zwei Blutdruckmessungen zu Baseline, die im Abstand von mindestens einer Stunde vorgenommen wurden. Die systolischen Baseline-Blutdruckwerte müssen ≤ 140 mmHg, die diastolischen ≤ 90 mmHg betragen. Patienten, deren Hypertonie mit blutdrucksenkenden Mitteln eingestellt ist, können in die Prüfung aufgenommen werden.<br>• Ausreichende Knochenmarksfunktion, definiert durch folgende Kriterien:<br>o Absolute Neutrophilenzahl von ≥ 1.500 Zellen/mm³<br>o Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm³<br>o Hämoglobin ≥ 9 g/dl (Transfusion erlaubt)<br>• Ausreichende Nierenfunktion, definiert durch folgende Kriterien:<br>o Geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel),<br>o Proteingehalt im Urin < 2+ mittels Urinteststreifen<br>• Ausreichende Leberfunktion, definiert durch folgende Kriterien:<br>o Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x obere Grenze des Normalbereichs<br>o AST und ALT ≤ 2,5 x obere Grenze des Normalbereichs<br>• LVEF ≥ der unteren Grenze des Normalbereichs, bestimmt durch MUGA-Scan oder Echokardiogramm<br>• Gebärfähige Frauen müssen zum Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen<br>• Bereitschaft von zeugungsfähigen männlichen Patienten und deren gebärfähigen Partnerinnen bzw. gebärfähigen Frauen und ihren Partnern, während der Studie sowie für mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation zwei effektive Verhütungsmethode zu verwenden |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Ausschlusskriterien:<br>• Patienten mit den folgenden vorhergehenden Therapien werden ausgeschlossen:<br>o Systemische Vorbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms<br>o Vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms, sofern innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Behandlungsdosis eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv auftrat<br>o Vorangegangene Immuntherapie mit einem IL-2-, IFN-α- oder einem anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- oder anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab) oder jeglichem anderen Antikörper oder Arzneimittel, die speziell auf die Kostimulation von T-Zellen oder einen Immuncheckpoint-Signalweg ausgerichtet sind.<br>o Vorangegangene Therapie mit Axitinib und/oder Sunitinib oder einem anderen VEGF- Inhibitor<br>• Teilnahme an weiteren klinischen Interventionsstudien innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung<br>• Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen oder Patienten mit bekannten symptomatischen Hirnmetastasen, die eine Behandlung mit Steroiden benötigen. Patienten mit zuvor diagnostizierten Hirnmetastasen können eingeschlossen werden, sofern sie ihre Behandlung abgeschlossen haben, sich vor der Randomisierung von den akuten Auswirkungen der Strahlentherapie oder Operation erholt haben, die Kortikosteroidbehandlung der Metastasen seit mindestens 4 Wochen eingestellt wurde und sie neurologisch stabil sind.<br>• Größerer chirurgischer Eingriff ≤4 Wochen oder Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung. Eine vorausgegangene palliative Strahlentherapie von Metastasen ist zulässig, sofern diese mindestens 48 Stunden vor Randomisierung beendet wurde.<br>• Durch eine Vortherapie bedingte persistierende Toxizität > NCI-CTCAE-Grad 1; eine sensorische Neuropathie bis Grad ≤ 2 ist jedoch zulässig.<br>• Aktuelle oder vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung. Davon ausgenommen sind intranasale, inhalierte und topische Steroide, lokale Steroid-Injektionen, systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung ≤ 10 mg/Tag Prednison bzw. Prednisonäquivalent, sowie die Prämedikation mit Steroiden aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen.<br>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (Grad ≥ 3), bekannte Vorgeschichte einer Anaphylaxie<br>• Bekannte oder mutmaßliche Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer der Arzneistoffkomponenten<br>• Diagnose einer anderen malignen Erkrankung im Zeitraum der letzten fünf Jahre vor Randomisierung, ausgenommen behandelter Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | *Carcinoma in situ* der Brust oder der Zervix sowie niedriggradiges Prostatakarzinom (Gleason-Score ≤ 6) unter aktiver Überwachung ohne geplante kurative Intervention (Operation, Bestrahlung oder Kastration)<br>• Autoimmunerkrankung, die sich bei Anwendung von immunstimulierenden Agenzien verschlimmern könnte. Patienten mit Typ-1-Diabetes, Vitiligo, Psoriasis oder autoimmunbedingter Schilddrüsenunter- oder -überfunktion, die keiner immunsuppressiven Therapie bedürfen, sind jedoch teilnahmeberechtigt.<br>• Gastrointestinale Störungen:<br>o Unfähigkeit, Arzneimittel oral einzunehmen<br>o Notwendigkeit einer intravenösen Ernährung<br>o Vorausgegangene Operationen, die sich auf die Resorption auswirken, einschließlich einer totalen Gastrektomie<br>o Behandlung einer aktiven peptischen Ulkuserkrankung innerhalb der letzten 6 Monaten<br>o Aktive gastrointestinale Blutung, die nicht im Zusammenhang mit einem Karzinom steht und sich in Form von Hämatemesis, Hämotochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten manifestiert hat, ohne dass endoskopisch oder koloskopisch dokumentierte Anzeichen einer Rückbildung vorliegen.<br>o Malabsorptionssyndrome<br>• Aktive Infektionen, die einer systemischen Behandlung bedürfen.<br>• Bekannte Immunschwäche, vorherige Organtransplantation, die eine Immunsuppression erfordert, bekannte HIV- oder AIDS-bedingte Erkrankungen.<br>• Testergebnis, welches auf eine chronische oder akute Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion schließen lässt.<br>• Impfungen innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Avelumab-Dosis sowie während der Studie sind mit Ausnahme von inaktivierten Impfstoffen nicht zulässig.<br>• Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten. Niedrig dosierte Antikoagulantien zur Erhaltung der Durchgängigkeit eines zentralen Venenkatheters oder zur Prävention einer tiefen Venenthrombose sind zulässig. Die therapeutische Anwendung niedermolekularen Heparins ist zulässig.<br>• Wundheilungsstörung<br>• Blutungen vom Grad ≥ 3 innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung<br>• Eine der folgenden Erkrankungen oder Zustände innerhalb der letzten 12 Monate: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina, Koronararterienbypass/ peripherer Bypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, LVEF unterhalb des unteren Normalbereichs, klinisch signifikanter Perikarderguss, apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke<br>• Tiefe Venenthrombose oder symptomatische Lungenembolie innerhalb der letzten 6 Monate |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Evidenz für einen Tumorbefall des Herzmuskels oder des Herzbeutels oder Tumorthrombose die sich auf das Herz erstreckt.<br>• Bestehende Herzrhythmusstörungen von NCI-CTCAE-Grad ≥ 2 oder ein auf > 500 Millisekunden verlängertes QTc-Intervall<br>• Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln, die bekanntermaßen starke CYP 3A4-Inhibitoren sind, einschließlich einer Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen vor Randomisierung (z. B. Grapefruit-Saft, Grapefruit und grapefruit-ähnliche Zitrusfrüchte [Pomelos, Bitterorangen], Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Nefazodon, Lopinavir, Troleandomycin, Mibefradil, und Conivaptan). Die topische Anwendung dieser Arzneimittel (falls zutreffend), wie beispielsweise eine 2 %-ige Ketoconazol-Creme, ist erlaubt.<br>• Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Arzneimitteln, die für ihre potente CYP 3A4/5-Induktion bekannt sind, einschließlich einer Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen vor Randomisierung (z. B. Phenobarbital, Rifampin, Phenytoin Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Clevidipin und Johanniskraut).<br>• Patienten, die als Studienpersonal direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben sowie deren Angehörige, Zentrumsmitarbeiter, welche durch einen der Prüfer betreut werden, sowie Patienten, die Mitarbeiter von Pfizer sind, die direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben.<br>• Schwangere oder stillende Frauen<br>• Weitere schwere akute oder chronische Krankheiten (einschließlich Kolitis, entzündliche Darmerkrankungen, unkontrolliertes Asthma oder Pneumonitis) sowie psychiatrische Erkrankungen (einschließlich suizidaler Gedanken oder suizidalen Verhaltens), oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer laut Einschätzung des Prüfarztes die Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet sind. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 156 Zentren in 21 Ländern durchgeführt (Teilnahme am Screening). Die Zentren waren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, den Niederlanden, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Ungarn, USA und dem Vereinigten Königreich. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder | <u>Interventionsarm:</u><br>Avelumab 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht in einer einstündigen Infusion alle 2 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich morgens und abends unabhängig von den Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Gruppe und zur Administration etc. | Kontrollarm:<br>Sunitinib 50 mg oral einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten in sechswöchigen Zyklen (4 aufeinander-folgende Wochen gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen) |
| **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 Endpunkte:<br>• PFS nach BICR-Bewertung gemäß RECIST Version 1.1 in der PD-L1-positiven Population<br>• OS in der PD-L1-positiven Population<br>Sekundäre Endpunkte:<br>• PFS in der Gesamtpopulation<br>• OS in der Gesamtpopulation<br>• PFS nach Prüfarztbewertung gemäß RECIST Version 1.1<br>• Tumoransprechen: Objektive Ansprechrate, Tumorkontroll-rate, Zeit bis zum objektiven Ansprechen und Dauer des objektiven Ansprechens nach BICR sowie Prüfarztbewertung gemäß RECIST Version 1.1<br>• PFS unter der Folgetherapie<br>• Art, Inzidenz, Schwere und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen nach NCI-CTCAE Version 4.03<br>• Auftreten von pathologischen Laborwerten<br>• Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von Toxizität<br>• Pharmakokinetik-Parameter: $C_{trough}$ von Avelumab und Axitinib, sowie $C_{max}$ von Axitinib<br>• Tumormarker-Status<br>• Wirksamkeitsendpunkte in Biomarker-positiven und -negativen Subgruppen<br>• Wirkstoffspezifische Antikörper<br>• PRO: FKSI-19, EQ-5D |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Mit der **Änderung 5 des Prüfprotokolls vom 13.06.2017** wurde das OS bei PD-L1-positiven Patienten zusätzlich zum PFS bei PD-L1-positiven Patienten ergänzt. Zudem wurde das OS in der Gesamtpopulation als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Diese Entscheidung wurde durch aktuelle Publikationen beeinflusst, aus denen sich die Wichtigkeit des OS als Wirksamkeitsendpunkt ergibt. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlschätzung der Studie basierte auf dem Nachweis einer Überlegenheit der Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib für die primären Endpunkte (PFS und OS bei PD-L1-positiven Patienten) und für die sekundären Endpunkte PFS und OS in der Gesamt-population.<br>Für den Kontrollarm wurde ein medianes PFS von 11 Monaten und für den Interventionsarm ein medianes PFS von 16,9 Monaten bei PD-L1-positiven Patienten sowie 15,7 Monaten in der Gesamtpopulation. Dies entspricht einem HR von 0,65 bzw. 0,7.<br>Für das OS wurde eine mediane Dauer von 26,4 Monaten für den Kontrollarm angenommen. Die Annahmen des medianen OS im |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Interventionsarm waren 37,7 Monate für PD-L1-positive Patienten und für die Gesamtpopulation 35,2 Monate. Korrespondierend dazu lagen die Annahmen für das HR damit bei 0,7 bzw. 0,75. Weiterhin wurde von einer Drop-out-Rate von 15 % für PFS und 5 % für OS ausgegangen. Außerdem wurde angenommen das 70 % der randomisierten Patienten PD-L1-positiv sein würden.<br>Unter Verwendung eines 1-seitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}004$ und bei Berücksichtigung eines zweistufigen gruppensequenziellen Designs werden für das PFS 336 Ereignisse bei PD-L1-positiven Patienten benötigt, um bei dem Nachweis eines HR von 0,65 eine Power von 90 % zu erreichen.<br>Beim OS sind 368 Ereignisse bei PD-L1-positiven Patienten notwendig, um unter Verwendung eines 1-seitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}021$ und bei Berücksichtigung eines vierstufigen gruppensequenziellen Designs ein HR von 0,7 mit einer Power von 90 % zu zeigen.<br>Daraus resultierte die Notwendigkeit insgesamt 580 Patienten mit PD-L1-positivem Status einzuschließen; in der Gesamtpopulation (d. h. unabhängig vom PD-L1-Status) waren damit 830 Patienten notwendig. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Insgesamt sind 4 Datenschnitte geplant (3 Interimsanalysen):<br><br><u>Datenschnitt 1: Erste Interimsanalyse des PFS und des OS</u><br>Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 235 PFS-Ereignissen (70 %) bei den PD-L1-positiven Patienten und frühestens nach Randomisierung des letzten Patienten. (Diese Analyse erfolgte per Datenschnitt am 20.06.2018.)<br><br><u>Datenschnitt 2: Zweite Interimsanalyse des OS/ primäre Analyse des PFS</u><br>Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 336 PFS-Ereignissen bei den PD-L1-positiven Patienten und frühestens 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten. (Diese Interimsanalyse erfolgte per Datenschnitt am 28.01.2019.)<br><br><u>Datenschnitt 3: Dritte Interimsanalyse des OS:</u><br>Geplanter Zeitpunkt: 15 Monate nach der primären Analyse für PFS bzw. der zweiten Interimsanalyse für OS.<br><br><u>Datenschnitt 4: Primäre Analyse des OS:</u><br>Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 368 Todesfällen bei den PD-L1-positiven Patienten.<br>Um den Fehler erster Art zu bewahren, wird in der Studie eine *Gatekeeping*-Teststrategie verwendet, wobei die Signifikanzniveaus für die Interim- und primären Analysen des PFS und OS bei PD-L1-positiven Patienten sowie in der Gesamtpopulation mit Hilfe des Lan-DeMets-Verfahrens mit einer O'Brien-Fleming-Stopping-Boundary bestimmt werden. Sofern die Z-Statistik für einen primären Endpunkt die kritische *Efficacy-Boundary* bei einer Interimsanalyse überschreitet, ist das Studienziel als erreicht zu betrachten. Sofern die Z-Statistik für beide Endpunkte die kritische Futility-Boundary bei einer Interimsanalyse nicht erreicht, kann ein vorzeitiger Abbruch der Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit erwogen werden. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein IRT-System, welches sowohl ein IWR und ein IVR beinhaltete. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme stratifiziert nach ECOG-PS (1 versus 0) und Region (USA versus restliche Länder). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Zuteilung erfolge zentral über alle Zentren über ein validiertes IRT-System. Randomisierungsnummer und die Behandlung wurden den Patienten durch ein zentrales Computersystem verdeckt zugewiesen. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierung wurde durch das Personal der jeweiligen Studienzentren durch Eingabe der benötigten Informationen in das IRT-System durchgeführt. Das IRT-System weist nach der Eingabe einem der beiden Studienarme zu und generiert eine Patientennummer.<br>Die Behandlung startete spätestens 3 Tage nach der Randomisierung des Patienten. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Nein: Keine Verblindung der Patienten<br>b) Nein: Keine Verblindung des Personals im Zentrum<br>c) Ja: Der BICR, welcher die primäre Zielgröße PFS und das Tumoransprechen beurteilt, war verblindet.<br><br>Der Sponsor sowie beteiligte Mitglieder des Studienteams waren jeweils bis zum Schließen der Datenbank ebenfalls verblindet. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analyse der primären Endpunkte:</u><br>• PFS bei PD-L1-positiven Patienten: Die beiden Studienarme wurden anhand eines 1-seitigen stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Der Behandlungseffekt wurde mit einem HR unter Verwendung einer nach ECOG-PS und geografischer Region stratifizierten Cox-Regression geschätzt.<br>• OS bei PD-L1-positiven Patienten: Die beiden Studienarme wurden anhand eines 1-seitigen stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Der Behandlungseffekt wurde mit einem HR |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | unter Verwendung eines nach ECOG-PS und geografischer Region stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt.<br><br><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u><br>• PFS und OS in der Gesamtpopulation (d. h. für Patienten unabhängig vom PD-L1-Status): Analyse analog zu der der primären Endpunkte durchgeführt (stratifizierter Log-Rank-Test)<br>• PFS nach Prüfarztbewertung: Analyse analog zu der der primären Endpunkte durchgeführt (stratifizierter Log-Rank-Test)<br>• Tumoransprechen: 1-seitiger CMH-Test nach ECOG-PS und Region stratifiziert<br>• Dauer des Tumorsprechens: Deskriptive Kaplan-Meier-Analyse<br>• Zeit bis zum Tumoransprechen: Deskriptive Analyse (Mittelwerte, Standardfehler, Mediane, Quartile, Minima, Maxima)<br>• PFS nach Folgetherapie: Deskriptive Kaplan-Meier-Analyse<br><br><u>Sicherheitsanalyse:</u><br>Zusammenfassung der Daten der unerwünschten Ereignisse mittels deskriptiver Statistik:<br>• UE jeglichen Grades<br>• UE mit Grad ≥ 3 (inkl. UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5 separat)<br>• Schwerwiegende UE<br>• Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE<br>• Patienten mit Dosismodifikation oder Dosisunterbrechung<br>• UE, die auf die Therapie zurückzuführen sind<br><br><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u><br>• FKSI-DRS: Zeit bis zur Verschlechterung als Hauptanalyse der PRO-Endpunkte<br>• FKSI-19, FKSI-DRS, EQ-5D-5L und EQ-5D VAS: Analyse der kontinuierlichen Endpunkte mit einem gemischten Modell mit zufälligen Effekten<br>• Analysepopulationen:<br>• FAS (primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte): alle randomisierten Patienten; Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung<br>• Safety Analysis Set (Analysepopulation für die Sicherheitsendpunkte): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention<br>• Per-Protocol (PP)-Population: Alle Patienten aus dem FAS, die keine Protokollverletzung aufweisen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Weitere Analysepopulationen: Pharmakokinetik-Analysepopulation, Biomarker-Analysepopulation, Immunogenität-Analysepopulation, PRO-Analyse-population |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <u>Sensitivitätsanalysen:</u><br>• PFS: Wiederholung der primären Analyse basierend auf der PP-Population, mit einem nicht stratifizierten Modell, unter Verwendung der Stratifizierung nach CRF-Angabe, unter Verwendung abweichender Zensierungsregeln<br>• OS: Wiederholung der primären Analyse basierend auf der PP-Population, mit einem nicht stratifizierten Modell, unter Verwendung der Stratifizierung nach CRF-Angabe<br>• FKSI-DRS: Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung unter Anwendung abweichender Schwellenwerte<br><u>Subgruppenanalysen:</u><br>Für die Endpunkte PFS, OS, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens wurden Subgruppenanalysen für PD-L1-positive Patienten sowie unabhängig vom PD-L1-Status durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden definiert:<br>• Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung:<br>o ECOG-PS (0 versus 1)<br>o Region (USA versus Kanada/Westeuropa versus restliche Länder)<br>• Alter (<65 versus ≥65 Jahre)<br>• Geschlecht (männlich versus weiblich)<br>• Abstammung (kaukasisch/weiß versus asiatisch versus schwarz/afroamerikanisch versus andere)<br>• Ethnie (Hispanisch/latino versus nicht hispanisch/latino)<br>• Alternative Einteilung der geografischen Region (Nordamerika versus Europa versus Asien versus restliche Länder)<br>• Nephrektomie (ja versus nein)<br>• MSKCC-Score (günstig versus intermediär versus ungünstig)<br>• IMDC-Score/Heng-Kriterien (günstig versus intermediär versus ungünstig)<br><br><u>Weitere Analysen:</u><br>Deskriptive Analysen und zusammenfassende Statistiken wurden zu Endpunkten bezüglich der Pharmakokinetik und Biomarker durchgeführt. Zu Immunogenitätsendpunkten wurden Ereignis-zeitanalysen durchgeführt |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Avelumab+Axitinib: 442<br>Sunitinib: 444<br><br>b) Avelumab+Axitinib: 434<br>Sunitinib: 439<br><br>c) Avelumab+Axitinib: 442<br>Sunitinib: 444 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Von den 1.155 gescreenten Patienten wurden 886 Patienten randomisiert.<br>Im Avelumab+Axitinib-Arm wurden acht randomisierte Patienten nicht behandelt.<br>Im Sunitinib-Arm wurden fünf randomisierte Patienten nicht behandelt.<br>Die Anzahl der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, sowie die Gründe für Therapieabbrüche sind im nachfolgenden Flowchart aufgeführt. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Visite des ersten Patienten: 23.03.2016<br>• Datenschnitt für die erste Interimsanalyse: 20.06.2018<br>• Datenschnitt für die zweite Interimsanalyse:28.01.2019<br>• Erwartetes Studienende: 21.05.2024 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde noch nicht beendet. |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

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

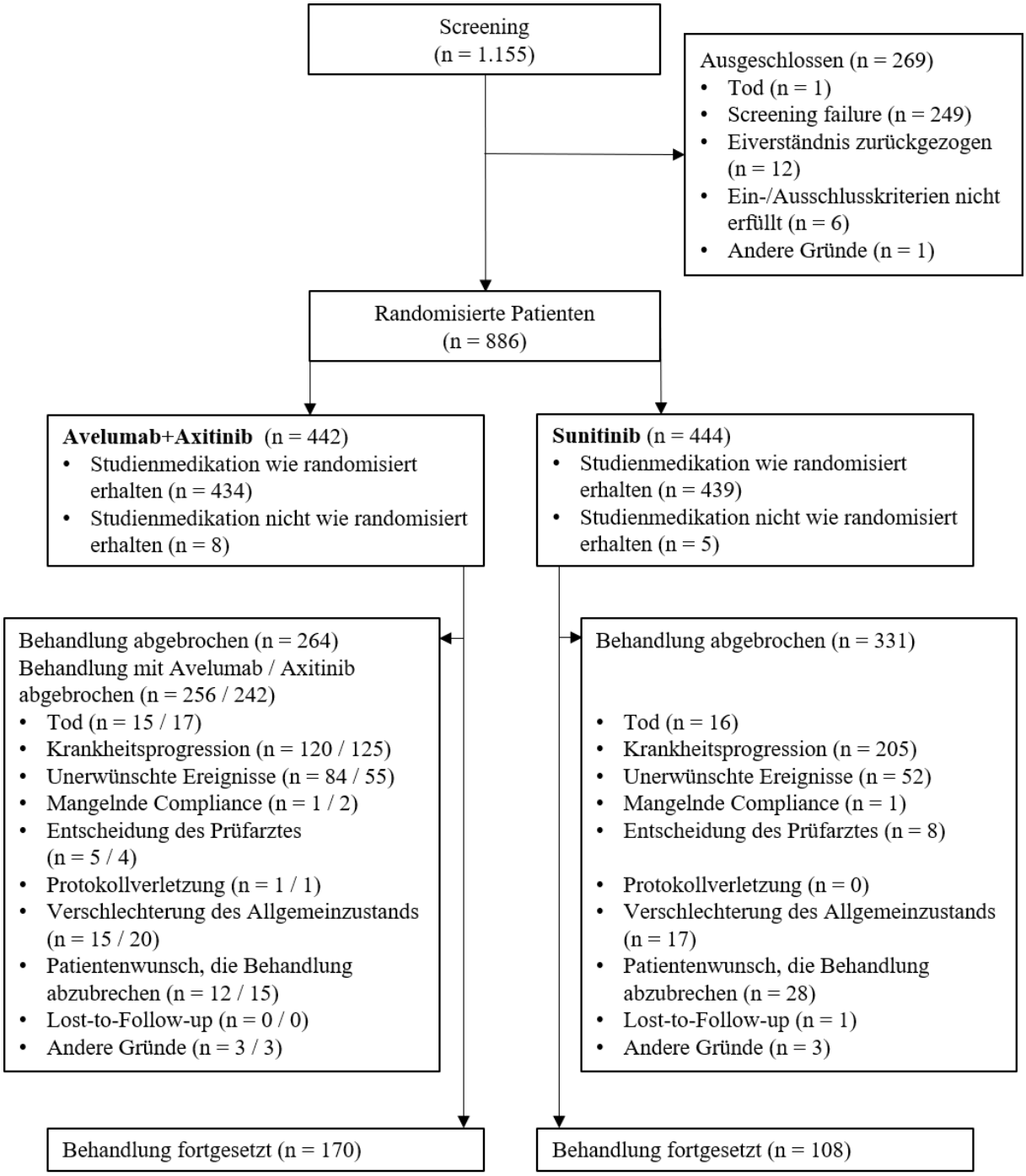



Abbildung 4-39: Patientenfluss der Studie JAVELIN Renal 101, Datenschnitt vom 18.01.2019

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

# Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9ER

**Studie: CA209-9ER**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Bristol-Myers Squibb (2020): Final Clinical Study Report for Study CA2099ER: 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; Report Date: 07-Aug-2020. | A |
| Bristol-Myers Squibb (2014): Clinical Protocol CA2099ER: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Revised Protocol Number: 02; Date: 03-May-2019. | B |
| Bristol-Myers Squibb (2019): Statistical Analysis Plan CA2099ER: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Revised Protocol Number: 02; Date: 11-Dec-2019. | C |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**
**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT (*Interactive Response Technology*) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt.

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IRT.

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in allen Studienarmen der eingeschlossenen Studien erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Interventionsarm geringer als im Sunitinib-Arm. Der Anteil der einzelnen Substanzen war in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig" eingestuft.

**Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen pro Studie wurden bis mindestens Woche 78 Rücklaufquoten von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In den jeweiligen beiden Behandlungsgruppen pro Studie wurden Rücklaufquoten von > 70 % in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch aufgrund von UE. Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Cabozantinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Die Auswertungen zur Verträglichkeit können aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung ist für schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d. h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (CA209-9ER: 99,1 % (320/323) der Patienten im Nivolumab+Cabozantinib-Arm und 97,6 % (320/328) der Patienten im Sunitinib-Arm. Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Cabozantinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

# Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-214

**Studie: CA209-214**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Bristol-Myers Squibb (2017): Final Clinical Study Report for Study CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Report Date: 21-Sept-2017. | A |
| Bristol-Myers Squibb (2014): Clinical Protocol CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Revised Protocol Number: 02; Date: 17-Jul-2014. | B |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**
**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS (*Interactive Voice Response System*) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt.

**1.**

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IVRS.

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: <u>Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS</u>**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch aufgrund von UE. Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Die Auswertungen zur Verträglichkeit können aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.
Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d. h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (99,5 % der Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und 98,6 % der Patienten im Sunitinib-Arm). Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-426

**Studie: KEYNOTE-426**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| MSD SHARP & DOHME GMBH (2019) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib (Stand: 29.11.2019) [27] | A |
| Powles, T., et al. (2020). "Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial." The Lancet Oncology 21(12): 1563-1573. Supplementary Appendix [36] | B |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Integrated Web Response System*) durchgeführt.

**1.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IVRS/IWRS.

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**8. 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:

Da es sich bei der KEYNOTE-426 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Gesamtüberleben" wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkten lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben" als niedrig bewertet.

**Endpunkt: <u>Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS</u>**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D-VAS.

**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch" eingestuft. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS.

**Endpunkt: <u>Verträglichkeit</u>**

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche UE, SUE, UE Grad $\geq 3$ und Therapieabbruch aufgrund von UE. Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die mediane Behandlungsdauer ist im Pembrolizumab+Axitinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Die Auswertungen zur Verträglichkeit können aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung ist für schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d. h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (KEYNOTE-42699,3 % (429/432) der Patienten im Pembrolizumab+Axitinib-Arm und 99,1 % (425/429) der Patienten im Sunitinib-Arm). Die nicht berücksichtigten Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die mediane Behandlungsdauer ist im Pembrolizumab+Axitinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

# Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Renal 101

**Studie: JAVELIN Renal 101**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH (2019) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avelumab (Bavencio®) Modul 4A Zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Stand: 20.11.2019) [28] | A |
| Motzer, R. J., et al. (2019). "Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma." New England Journal of Medicine 380(12): 1103-1115. Supplementary Appendix. [30, 72] | B |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT (*Interactive Response Technology*) durchgeführt.

**1.**

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**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 zentral unter Verwendung eines IRT.

**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 fand keine Verblindung statt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines einer IRT (*Interactive Response Technology*) durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig" eingestuft.

**Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse gingen jeweils mehr als 5 % der Patienten nicht ein, somit kann das ITT-Prinzip nicht als adäquat umgesetzt betrachtet werden. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch aufgrund von UE. Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die mediane Behandlungsdauer ist im Avelumab+Axitinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Die Auswertungen zur Verträglichkeit können aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung ist für schwere UE (Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE (SUE) weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller behandelten Patienten durchgeführt, d. h. fast alle randomisierten Patienten sind in der Auswertung enthalten (JAVELIN Renal 101: 100 % (72/72) der Patienten im Avelumab+Axitinib-Arm und 98,6 % (70/71) der Patienten im Sunitinib-Arm). Die mediane Behandlungsdauer ist im Avelumab+Axitinib-Arm etwas länger als im Sunitinib-Arm. Daher sind die vorliegenden zeitadjustierten Analysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potentiell verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit deshalb als „hoch“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

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

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

## Anhang 4-G: Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit

### Zusatzanalyse 1: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT

***Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche***

- Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER
    - Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-122)
    - UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-123)
    - SUE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-124)
    - Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-125)
- Ergebnisse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426
    - Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-126)
    - UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-127)
    - SUE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-128)
    - Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-129)

- Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214
    - Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-130)
    - UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-131)
    - SUE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-132)
    - Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-133)
- Ergebnisse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101
    - Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-134)
    - UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-135)
    - SUE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-136)
    - Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-137)

***Ergebnisse der indirekten Vergleiche***

- Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-138)
- Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-139)
- Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-140)

**Zusatzanalyse 2: Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und imUE**

***Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche***

- Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER
    - Spezifische UE (siehe Tabelle 4-141)
    - imUE (siehe Tabelle 4-142)
- Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214
    - Spezifische UE (siehe Tabelle 4-143)
    - imUE (siehe Tabelle 4-144)

**Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, UE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT**

*Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER*

Tabelle 4-122: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 320 | 269 (84,1) | 51 (15,9) | 1,87 [1,41; 2,30] | 320 | 255 (79,7) | 65 (20,3) | 0,72 [0,66; 0,89] | 0,744 [0,626; 0,884] | 0,0008 |
| Diarrhoe | 320 | 207 (64,7) | 113 (35,3) | 5,55 [4,67; 6,83] | 320 | 157 (49,1) | 163 (50,9) | 7,29 [5,75; 11,37] | 1,135 [0,923; 1,397] | 0,2290 |
| Übelkeit | 320 | 92 (28,8) | 228 (71,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 101 (31,6) | 219 (68,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,734 [0,553; 0,975] | 0,0323 |
| Erbrechen | 320 | 59 (18,4) | 261 (81,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 66 (20,6) | 254 (79,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,688 [0,483; 0,979] | 0,0368 |
| Stomatitis | 320 | 58 (18,1) | 262 (81,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 81 (25,3) | 239 (74,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,562 [0,400; 0,789] | 0,0008 |
| Abdominal-schmerz | 320 | 57 (17,8) | 263 (82,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,629 [1,033; 2,567] | 0,0339 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Obstipation | 320 | 45 (14,1) | 275 (85,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 41 (12,8) | 279 (87,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,911 [0,595; 1,394] | 0,6681 |
| Dyspepsie | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 41 (12,8) | 279 (87,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,546 [0,337; 0,886] | 0,0128 |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,523 [0,320; 0,855] | 0,0086 |
| Schmerzen im Oberbauch | 320 | 24 (7,5) | 296 (92,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,905 [0,506; 1,619] | 0,7368 |
| Trockener Mund | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,629 [0,805; 3,299] | 0,1709 |
| Flatulenz | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,633 [0,307; 1,305] | 0,2116 |
| Hämorrhoiden | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,707 [0,646; 4,511] | 0,2748 |
| Mundschmerzen | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,950 [0,418; 2,159] | 0,9024 |
| Zahnschmerz | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,021 [0,409; 2,551] | 0,9636 |

| **Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 320 | 234 (73,1) | 86 (26,9) | 2,33 [2,04; 2,79] | 320 | 190 (59,4) | 130 (40,6) | 3,55 [3,25; 4,40] | 1,200 [0,991; 1,454] | 0,0619 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-Syndrom | 320 | 128 (40,0) | 192 (60,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 132 ( 41,3) | 188 (58,8) | 11,60 [7,10; 17,18] | 0,831 [0,650; 1,061] | 0,1354 |
| Ausschlag | 320 | 73 (22,8) | 247 (77,2) | N.A. [28,12; N.A.] | 320 | 26 (8,1) | 294 (91,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,545 [1,625; 3,987] | < 0,0001 |
| Pruritus | 320 | 66 (20,6) | 254 (79,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 4,090 [2,294; 7,292] | < 0,0001 |
| Ausschlag makulo-papulös | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,789 [1,561; 9,199] | 0,0016 |
| Haut trocken | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,286 [0,669; 2,472] | 0,4501 |
| Alopezie | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,256 [0,887; 5,740] | 0,0795 |
| Erythem | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,724 [1,065; 13,013] | 0,0273 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Dermatitis akneiform | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,427 [0,589; 3,456] | 0,4285 |
| Änderungen der Haarfarbe | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,274 [0,484; 3,353] | 0,6220 |
| Gelbe Hautfarbe | 320 | 0 | 320 (100) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | N.A, [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 320 | 228 (71,3) | 92 (28,8) | 2,92 [2,33; 3,78] | 320 | 231 (72,2) | 89 (27,8) | 1,64 [1,18; 2,10] | 0,776 [0,645; 0,933] | 0,0070 |
| Ermüdung | 320 | 105 (32,8) | 215 (67,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 114 (35,6) | 206 (64,4) | N.A. [16,33; N.A.] | 0,768 [0,589; 1,003] | 0,0525 |
| Asthenie | 320 | 72 (22,5) | 248 (77,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 60 (18,8) | 260 (81,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,030 [0,730; 1,453] | 0,8696 |
| Schleimhaut-entzündung | 320 | 70 (21,9) | 250 (78,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 83 (25,9) | 237 (74,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,694 [0,504; 0,955] | 0,0243 |
| Fieber | 320 | 45 (14,1) | 275 (85,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,303 [0,811; 2,094] | 0,2716 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Ödem peripher | 320 | 41 (12,8) | 279 (87,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,957 [0,600; 1,524] | 0,8517 |
| Schmerzen | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 20 (6,3) | 300 (93,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,725 [0,379; 1,389] | 0,3307 |
| Schüttelfrost | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,218 [0,540; 2,749] | 0,6338 |
| Unwohlsein | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,590 [0,281; 1,238] | 0,1579 |
| Untersuchungen | 320 | 216 (67,5) | 104 (32,5) | 4,04 [3,22; 6,21] | 320 | 180 (56,3) | 140 (43,8) | 5,78 [3,48; 9,69] | 1,130 [0,927; 1,378] | 0,2114 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 320 | 95 (29,7) | 225 (70,3) | N.A. [26,84; N.A.] | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,024 [1,993; 4,589] | < 0,0001 |
| Aspartataamino-transferase erhöht | 320 | 88 (27,5) | 232 (72,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,064 [1,409; 3,024] | 0,0001 |
| Lipase erhöht | 320 | 57 (17,8) | 263 (82,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [27,10; N.A.] | 1,184 [0,783; 1,791] | 0,4157 |
| Amylase erhöht | 320 | 52 (16,3) | 268 (83,8) | 31,74 [31,74; N.A.] | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A. [27,10; N.A.] | 1,266 [0,807; 1,984] | 0,3025 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Kreatinin im Blut erhöht | 320 | 47 (14,7) | 273 (85,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 48 (15,0) | 272 (85,0) | N.A. [25,72; N.A.] | 0,734 [0,489; 1,100] | 0,1322 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | 30,59 [N.A.; N.A.] | 1,161 [0,710; 1,899] | 0,5520 |
| Gewicht reduziert | 320 | 37 (11,6) | 283 (88,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A. [28,75; N.A.] | 2,525 [1,314; 4,852] | 0,0040 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 20 (6,3) | 300 (93,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,154 [0,646; 2,063] | 0,6289 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,090 [0,535; 2,219] | 0,8126 |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 62 (19,4) | 258 (80,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,233 [0,137; 0,395] | < 0,0001 |
| Cholesterin im Blut erhöht | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,653 [0,298; 1,431] | 0,2836 |
| Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,696 [0,681; 4,227] | 0,2506 |
| Neutrophilen-zahl vermindert | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,396 [0,204; 0,766] | 0,0044 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Transaminasen erhöht | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,321 [0,545; 3,202] | 0,5363 |
| Laktatdehydro-genase im Blut erhöht | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,668 [1,032; 13,036] | 0,0315 |
| Natrium im Blut erniedrigt | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [28,06; N.A.] | 2,081 [0,582; 7,437] | 0,2492 |
| Magnesium im Blut erniedrigt | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,633 [0,729; 9,513] | 0,1254 |
| Leukozytenzahl vermindert | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,307 [0,129; 0,733] | 0,0049 |
| Lymphozyten-zahl vermindert | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,456 [0,168; 1,236] | 0,1136 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 320 | 205 (64,1) | 114 (35,6) | 6,60 [5,09; 9,13] | 320 | 139 (43,4) | 181 (56,6) | 16,56 [7,16; N.A.] | 1,389 [1,120; 1,723] | 0,0026 |
| Appetit vermindert | 320 | 97 (30,3) | 223 (69,7) | N.A. [27,86; N.A.] | 320 | 66 (20,6) | 254 (79,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,244 [0,909; 1,702] | 0,1711 |
| Hyponatriämie | 320 | 52 (16,3) | 268 (83,8) | N.A. [29,24; N.A.] | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,388 [0,884; 2,180] | 0,1524 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Hypomagne-sämie | 320 | 46 (14,4) | 274 (85,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,537 [1,415; 4,551] | 0,0012 |
| Hypophosphat-ämie | 320 | 46 (14,4) | 274 (85,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,319 [1,344; 4,002] | 0,0019 |
| Hyperglykämie | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,592 [0,851; 2,977] | 0,1424 |
| Hypokalzämie | 320 | 24 (7,5) | 296 (92,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,130 [1,275; 7,681] | 0,0087 |
| Hyperkaliämie | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,329 [0,991; 5,476] | 0,0461 |
| Hypoalbumin-ämie | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,255 [0,603; 2,613] | 0,5419 |
| Hypokaliämie | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,286 [0,606; 2,731] | 0,5117 |
| Dehydrierung | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,979 [0,422; 2,274] | 0,9607 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 320 | 182 (56,9) | 138 (43,1) | 11,17 [9,66; 14,82] | 320 | 114 (35,6) | 206 (64,4) | 20,30 [12,75; N.A.] | 1,318 [1,042; 1,667] | 0,0207 |
| Infektion der oberen Atem-wege | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,833 [0,984; 3,414] | 0,0525 |
| Harnwegs-infektion | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,980 [0,567; 1,693] | 0,9414 |
| Nasopharyn-gitis | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,235 [0,633; 2,408] | 0,5349 |
| Grippe | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,154 [0,773; 5,999] | 0,1326 |
| Pneumonie | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,672 [0,327; 1,382] | 0,2768 |
| Sinusitis | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,274 [0,460; 3,526] | 0,6408 |

| **Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 320 | 180 (56,3) | 140 (43,8) | 9,76 [7,79; 13,37] | 320 | 131 (40,9) | 189 (59,1) | 15,57 [9,59; 22,97] | 1,174 [0,937; 1,472] | 0,1622 |
| Rückenschmerzen | 320 | 65 (20,3) | 255 (79,7) | 29,14 [29,14; N.A.] | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,286 [0,865; 1,910] | 0,2116 |
| Arthralgie | 320 | 62 (19,4) | 258 (80,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,650 [1,071; 2,544] | 0,0219 |
| Muskelspasmen | 320 | 39 (12,2) | 281 (87,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 5,404 [2,285; 12,782] | < 0,0001 |
| Schmerz in den Extremitäten | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,816 [0,504; 1,323] | 0,4089 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,178 [0,549; 2,526] | 0,6737 |
| Myalgie | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 24 (7,5) | 296 (92,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,563 [0,301; 1,053] | 0,0684 |
| Muskuläre Schwäche | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,276 [0,527; 3,094] | 0,5882 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Arthritis | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A, [N.A.; N.A.] | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,0068 |
| Knochen-schmerzen | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,967 [0,366; 2,555] | 0,9469 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 320 | 169 (52,8) | 151 (47,2) | 11,30 [6,83; 14,92] | 320 | 124 (38,8) | 196 (61,3) | N.A. [14,06; N.A.] | 1,275 [1,011; 1,608] | 0,0393 |
| Husten | 320 | 58 (18,1) | 262 (81,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 52 (16,3) | 268 (83,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,911 [0,625; 1,327] | 0,6277 |
| Dysphonie | 320 | 57 (17,8) | 263 (82,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 4,735 [2,480; 9,042] | < 0,0001 |
| Dyspnoe | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,830 [0,505; 1,366] | 0,4633 |
| Schmerzen im Oropharynx | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,107 [1,074; 4,136] | 0,0266 |
| Epistaxis | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,597 [0,349; 1,023] | 0,0580 |
| Lungenembolie | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,951 [1,189; 7,328] | 0,0144 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Pneumonitis | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A, [N.A.; N.A.] | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,0006 |
| Rhinorrhoe | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,961 [0,832; 10,539] | 0,0788 |
| Hustensyndrom der oberen Atemwege | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 4,744 [1,056; 21,316] | 0,0253 |
| Nasenver-stopfung | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 3,795 [0,827; 17,422] | 0,0655 |
| Husten mit Auswurf | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,068 [0,405; 2,816] | 0,8939 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 320 | 167 (52,2) | 153 (47,8) | 9,63 [7,13; 19,48] | 320 | 147 (45,9) | 173 (54,1) | 12,29 [7,52; 20,24] | 0,978 [0,783; 1,222] | 0,8530 |
| Dysgeusie | 320 | 76 (23,8) | 244 (76,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 70 (21,9) | 250 (78,1) | N.A. [25,89; N.A.] | 0,949 [0,685; 1,314] | 0,7561 |
| Kopfschmerzen | 320 | 52 (16,3) | 268 (83,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,145 [0,752; 1,743] | 0,5278 |
| Schwindel-gefühl | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,315 [0,763; 2,264] | 0,3229 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Parästhesie | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,971 [0,407; 2,317] | 0,9460 |
| Ischialgie | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,478 [0,502; 4,352] | 0,4751 |
| Geschmacks-störung | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,513 [0,185; 1,419] | 0,1903 |
| Gefäß-erkrankungen | 320 | 138 (43,1) | 182 (56,9) | 26,71 [15,90; N.A.] | 320 | 134 (41,9) | 186 (58,1) | 14,19 [9,76; N.A.] | 0,875 [0,689; 1,112] | 0,2702 |
| Hypertonie | 320 | 116 (36,3) | 204 (63,8) | N.A. [26,71; N.A.] | 320 | 120 (37,5) | 200 (62,5) | N.A. [10,48; N.A.] | 0,849 [0,656; 1,097] | 0,2083 |
| Hypotonie | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,750 [0,669; 4,579] | 0,2481 |
| Endokrine Erkrankungen | 320 | 133 (41,6) | 187 (58,4) | N.A. [16,56; N.A.] | 320 | 106 (33,1) | 214 (66,9) | 20,93 [13,37; N.A.] | 1,052 [0,814; 1,359] | 0,6975 |
| Hypothyerose | 320 | 114 (35,6) | 206 (64,4) | N.A. [23,72; N.A.] | 320 | 98 (30,6) | 222 (69,4) | N.A. [14,03; N.A.] | 0,920 [0,701; 1,207] | 0,5515 |
| Hyperthyreose | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,606 [1,312; 5,177] | 0,0045 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Nebennieren-insuffizienz | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 9,807 [1,287; 74,724] | 0,0067 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 320 | 85 (26,6) | 235 (73,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 148 (46,3) | 172 (53,8) | 9,82 [6,97; 21,39] | 0,386 [0,295; 0,506] | < 0,0001 |
| Anämie | 320 | 53 (16,6) | 267 (83,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 82 (25,6) | 238 (74,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,470 [0,332; 0,666] | < 0,0001 |
| Thrombozyto-penie | 320 | 26 (8,1) | 294 (91,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 64 (20,0) | 256 (80,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,317 [0,200; 0,501] | < 0,0001 |
| Neutropenie | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 53 (16,6) | 267 (83,4) | N.A. [25,76; N.A.] | 0,208 [0,118; 0,368] | < 0,0001 |
| Leukopenie | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,180 [0,078; 0,417] | < 0,0001 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 320 | 82 (25,6) | 238 (74,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 69 (21,6) | 251 (78,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,948 [0,687; 1,308] | 0,7434 |
| Proteinurie | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,015 [0,619; 1,664] | 0,9544 |
| Hämaturie | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,592 [0,267; 1,311] | 0,1909 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Dysurie | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,248 [0,451; 3,451] | 0,6695 |
| Nierenversagen | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 4 (1,3) | 316 (98,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,744 [0,545; 5,586] | 0,3428 |
| Akute Nieren-schädigung | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,552 [0,231; 1,317] | 0,1742 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 320 | 63 (19,7) | 257 (80,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 42 (13,1) | 278 (86,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,202 [0,812; 1,781] | 0,3577 |
| Schlaflosigkeit | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,562 [0,834; 2,923] | 0,1601 |
| Depression | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,176 [0,530; 2,609] | 0,6905 |
| Angst | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,637 [0,263; 1,545] | 0,3148 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 320 | 61 (19,1) | 259 (80,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,512 [0,979; 2,336] | 0,0602 |
| Kontusion | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 7,716 [0,982; 60,619] | 0,0220 |
| Sturz | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 4 (1,3) | 316 (98,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,822 [0,569; 5,837] | 0,3050 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 320 | 55 (17,2) | 265 (82,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 39 (12,2) | 281 (87,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,246 [0,826; 1,880] | 0,2932 |
| Lebertoxizität | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,639 [0,756; 3,555] | 0,2061 |
| Ikterus | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,086 [0,011; 0,674] | 0,0031 |
| Augenerkrankungen | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,008 [0,625; 1,625] | 0,9746 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,995 [0,600; 1,649] | 0,9848 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 0,800 [0,398; 1,605] | 0,5289 |
| Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse | 320 | 33 (10,3) | 287 (89,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,159 [0,679; 1,979] | 0,5888 |
| Herzerkrankun-gen | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,167 [0,649; 2,097] | 0,6052 |
| Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A, [N.A.; N.A.] | 1,568 [0,734; 3,348] | 0,2413 |
| Vertigo | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A, [N.A.; N.A.] | 8,163 [1,048; 63,560] | 0,0171 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A, [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A, [N.A.; N.A.] | 2,121 [0,824; 5,460] | 0,1109 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 246 | 205 (83,3) | 41 (16,7) | 1,87 [1,35; 2,33] | 249 | 193 (77,5) | 56 (22,5) | 0,72 [0,66; 1,41] | 0,820 [0,673; 0,998] | 0,0501 |
| Diarrhoe | 246 | 153 (62,2) | 93 (37,8) | 5,68 [4,80; 7,82] | 249 | 121 (48,6) | 128 (51,4) | 8,84 [6,47; 14,72] | 1,118 [0,880; 1,419] | 0,3580 |
| Übelkeit | 246 | 69 (28,0) | 177 (72,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 74 (29,7) | 175 (70,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,772 [0,555; 1,074] | 0,1245 |
| Abdominal-schmerz | 246 | 46 (18,7) | 200 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 18 (7,2) | 231 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,157 [1,247; 3,731] | 0,0049 |
| Stomatitis | 246 | 46 (18,7) | 200 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 58 (23,3) | 191 (76,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,674 [0,457; 0,995] | 0,0460 |
| Erbrechen | 246 | 46 (18,7) | 200 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 51 (20,5) | 198 (79,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,726 [0,486; 1,084] | 0,1163 |
| Obstipation | 246 | 38 (15,4) | 208 (84,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 32 (12,9) | 217 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,028 [0,640; 1,650] | 0,9099 |
| Dyspepsie | 246 | 18 (7,3) | 228 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 31 (12,4) | 218 (87,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,482 [0,269; 0,865] | 0,0125 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | 246 | 18 (7,3) | 228 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 30 (12,0) | 219 (88,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,484 [0,268; 0,873] | 0,0138 |
| Trockener Mund | 246 | 17 (6,9) | 229 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,744 [0,776; 3,920] | 0,1730 |
| Schmerzen im Oberbauch | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 17 (6,8) | 232 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,823 [0,414; 1,633] | 0,5762 |
| Hämorrhoiden | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,655 [0,562; 4,873] | 0,3552 |
| Mundschmerzen | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,025 [0,415; 2,530] | 0,9577 |
| Flatulenz | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,651 [0,256; 1,659] | 0,3648 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 246 | 173 (70,3) | 73 (29,7) | 3,22 [2,33; 4,40] | 249 | 182 (73,1) | 67 (26,9) | 1,74 [1,12; 2,79] | 0,743 [0,602; 0,917] | 0,0056 |
| Ermüdung | 246 | 75 (30,5) | 171 (69,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 79 (31,7) | 170 (68,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,812 [0,591; 1,116] | 0,1993 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Asthenie | 246 | 58 (23,6) | 188 (76,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 47 (18,9) | 202 (81,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,090 [0,741; 1,606] | 0,6604 |
| Schleimhaut-entzündung | 246 | 49 (19,9) | 197 (80,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 57 (22,9) | 192 (77,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,728 [0,496; 1,069 | 0,1046 |
| Fieber | 246 | 34 (13,8) | 212 (86,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 25 (10,0) | 224 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,172 [0,698; 1,970] | 0,5471 |
| Ödem peripher | 246 | 32 (13,0) | 214 (87,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 28 (11,2) | 221 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,904 [0,542; 1,506] | 0,6964 |
| Schmerzen | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 19 (7,6) | 230 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,748 [0,384; 1,458] | 0,3937 |
| Unwohlsein | 246 | 6 (2,4) | 240 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 15 (6,0) | 234 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,340 [0,132; 0,880] | 0,0197 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 246 | 173 (70,3) | 73 (29,7) | 2,33 [1,91; 3,02] | 249 | 143 (57,4) | 106 (42,6) | 4,14 [3,45; 5,78] | 1,240 [0,993; 1,549] | 0,0575 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-Syndrom | 246 | 95 (38,6) | 151 (61,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 92 (36,9) | 157 (63,1) | N.A. [11,76; N.A.] | 0,968 [0,726; 1,291 | 0,8203 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Ausschlag | 246 | 56 (22,8) | 190 (77,2) | N.A. [28,12; N.A.] | 249 | 21 (8,4) | 228 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,519 [1,522; 4,168] | 0,0002 |
| Pruritus | 246 | 46 (18,7) | 200 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 12 (4,8) | 237 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,326 [1,756; 6,298] | < 0,0001 |
| Ausschlag makulo-papulös | 246 | 20 (8,1) | 226 (91,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,435 [1,285; 9,184] | 0,0089 |
| Haut trocken | 246 | 12 (4,9) | 234 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 12 (4,8) | 237 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,874 [0,389; 1,962] | 0,7449 |
| Dermatitis akneiform | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 7 (2,8) | 242 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,389 [0,536; 3,600] | 0,4971 |
| Erythem | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 9,258 [1,191; 71,962] | 0,0097 |
| Gelbe Hautfarbe | 246 | 0 | 146 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Untersuchungen | 246 | 161 (65,4) | 85 (34,6) | 5,55 [3,91; 8,31] | 249 | 132 (53,0) | 117 (47,0) | 8,80 [3,71; 15,41] | 1,153 [0,916; 1,452] | 0,2138 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 246 | 73 (29,7) | 173 (70,3) | N.A. [26,84; N.A.] | 249 | 19 (7,6) | 230 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,751 [2,260; 6,225] | < 0,0001 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 246 | 67 (27,2) | 179 (72,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 26 (10,4) | 223 (89,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,381 [1,510; 3,755] | 0,0001 |
| Lipase erhöht | 246 | 44 (17,9) | 202 (82,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [27,10; N.A.] | 1,557 [0,936; 2,588] | 0,0842 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 246 | 39 (15,9) | 207 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 35 (14,1) | 214 (85,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,870 [0,549; 1,378] | 0,5529 |
| Amylase erhöht | 246 | 38 (15,4) | 208 (84,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 21 (8,4) | 228 (91,6) | N.A. [27,10; N.A.] | 1,398 [0,816; 2,394] | 0,2200 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 246 | 30 (12,2) | 216 (87,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 22 (8,8) | 227 (91,2) | 30,59 [N.A.; N.A.] | 1,201 [0,689; 2,092] | 0,5200 |
| Gewicht reduziert | 246 | 25 (10,2) | 221 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,284 [1,062; 4,909] | 0,0298 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 246 | 17 (6,9) | 229 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 17 (6,8) | 232 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,878 [0,447; 1,724] | 0,7059 |
| Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,440 [0,873; 6,818] | 0,0787 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,059 [0,448; 2,504] | 0,8962 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Cholesterin im Blut erhöht | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [26,45; N.A.] | 0,747 [0,268; 2,083] | 0,5761 |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 45 (18,1) | 204 (81,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,187 [0,094; 0,373] | < 0,0001 |
| Neutrophilen-zahl vermindert | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 19 (7,6) | 230 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,380 [0,166; 0,872] | 0,0177 |
| Leukozytenzahl vermindert | 246 | 6 (2,4) | 240 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,324 [0,126; 0,831] | 0,0137 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 246 | 147 (59,8) | 99 (40,2) | 7,56 [5,55; 11,10] | 249 | 108 (43,4) | 141 (56,6) | 19,38 [9,03; N.A.] | 1,306 [1,019; 1,675] | 0,0343 |
| Appetit vermindert | 246 | 67 (27,2) | 179 (72,8) | N.A. [27,86; N.A.] | 249 | 52 (20,9) | 197 (79,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,127 [0,783; 1,621] | 0,5180 |
| Hyponatriämie | 246 | 39 (15,9) | 207 (84,1) | N.A. [29,24; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,456 [0,868; 2,441] | 0,1517 |
| Hypophosphat-ämie | 246 | 35 (14,2) | 211 (85,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,329 [1,252; 4,333] | 0,0060 |
| Hypomagne-sämie | 246 | 30 (12,2) | 216 (87,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 12 (4,8) | 237 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,206 [1,128; 4,316] | 0,0177 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Hyperglykämie | 246 | 21 (8,5) | 225 (91,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,777 [0,834; 3,788] | 0,1313 |
| Hyperkaliämie | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,041 [0,794; 5,246] | 0,1306 |
| Hypokalzämie | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,613 [0,953; 7,164] | 0,0528 |
| Hypokaliämie | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 8 (3,2) | 241 (96,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,403 [0,586; 3,362] | 0,4448 |
| Hypoalbumin-ämie | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,140 [0,499; 2,605] | 0,7565 |
| Dehydrierung | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 7 (2,8) | 242 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,327 [0,513; 3,437] | 0,5582 |
| Hyperkalzämie | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,560 [0,219; 1,434] | 0,2209 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 246 | 146 (59,3) | 100 (40,7) | 11,14 [9,63; 14,82] | 249 | 93 (37,3) | 156 (62,7) | 20,30 [12,58; N.A.] | 1,341 [1,033; 1,741] | 0,0272 |
| Infektion der oberen Atem-wege | 246 | 28 (11,4) | 218 (88,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,147 [1,040; 4,430] | 0,0344 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Harnwegs-infektion | 246 | 27 (11,0) | 219 (89,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,347 [0,723; 2,509] | 0,3469 |
| Nasopharyn-gitis | 246 | 19 (7,7) | 227 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,473 [0,682; 3,183] | 0,3219 |
| Pneumonie | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,729 [0,341; 1,559] | 0,4134 |
| Grippe | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,768 [0,759; 10,098] | 0,1079 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 246 | 137 (55,7) | 109 (44,3) | 10,15 [7,89; 14,78] | 249 | 98 (39,4) | 151 (60,6) | 16,54 [11,14; N.A.] | 1,264 [0,974; 1,638] | 0,0764 |
| Rücken-schmerzen | 246 | 51 (20,7) | 195 (79,3) | 29,14 [29,14; N.A.] | 249 | 34 (13,7) | 215 (86,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,208 [0,780; 1,869] | 0,3963 |
| Arthralgie | 246 | 45 (18,3) | 201 (81,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,695 [1,024; 2,807] | 0,0379 |
| Muskel-spasmen | 246 | 27 (11,0) | 219 (89,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,625 [1,963; 16,118] | 0,0003 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Schmerz in den Extremitäten | 246 | 27 (11,0) | 219 (89,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,974 [0,557; 1,704] | 0,9263 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,092 [0,463; 2,576] | 0,8407 |
| Myalgie | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 18 (7,2) | 231 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,582 [0,283; 1,196] | 0,1364 |
| Muskuläre Schwäche | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,440 [0,529; 3,921] | 0,4735 |
| Knochen-schmerzen | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,374 [0,466; 4,054] | 0,5630 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 246 | 130 (52,8) | 116 (47,2) | 11,30 [6,80; 21,68] | 249 | 102 (41,0) | 147 (59,0) | 21,29 [14,42; N.A.] | 1,213 [0,936; 1,573] | 0,1437 |
| Husten | 246 | 44 (17,9) | 202 (82,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 39 (15,7) | 210 (84,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,958 [0,621; 1,479] | 0,8475 |
| Dysphonie | 246 | 42 (17,1) | 204 (82,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,983 [1,995; 7,954] | < 0,0001 |
| Dyspnoe | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 24 (9,6) | 225 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,916 [0,524; 1,602] | 0,7581 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Epistaxis | 246 | 19 (7,7) | 227 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 25 (10,0) | 224 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,671 [0,369; 1,220] | 0,1875 |
| Schmerzen im Oropharynx | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 8 (3,2) | 241 (96,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,848 [0,790; 4,323] | 0,1503 |
| Pneumonitis | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 11,417 [1,499; 86,965] | 0,0030 |
| Lungenembolie | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,220 [0,788; 6,252] | 0,1213 |
| Hustensyndrom der oberen Atemwege | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,381 [0,963; 19,918] | 0,0371 |
| Pleuraerguss | 246 | 4 (1,6) | 242 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,323 [0,101; 1,037] | 0,0456 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 246 | 121 (49,2) | 125 (50,8) | 14,59 [7,39; N.A.] | 249 | 106 (42,6) | 143 (57,4) | 20,24 [8,97; N.A.] | 1,026 [0,790; 1,332] | 0,8446 |
| Dysgeusie | 246 | 54 (22,0) | 192 (78,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 47 (18,9) | 202 (81,1) | N.A. [25,89; N.A.] | 1,034 [0,698; 1,531] | 0,8637 |
| Kopfschmerzen | 246 | 38 (15,4) | 208 (84,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 29 (11,6) | 220 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,141 [0,703; 1,854] | 0,5923 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Schwindel-gefühl | 246 | 23 (9,3) | 223 (90,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,229 [0,647; 2,335] | 0,5284 |
| Gefäß-erkrankungen | 246 | 104 (42,3) | 142 (57,7) | 26,71 [15,90; N.A.] | 249 | 98 (39,4) | 151 (60,6) | 16,85 [11,07; N.A.] | 0,916 [0,693; 1,210] | 0,5324 |
| Hypertonie | 246 | 84 (34,1) | 162 (65,9) | N.A. [26,71; N.A.] | 249 | 84 (33,7) | 165 (66,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,898 [0,662; 1,217] | 0,4858 |
| Hypotonie | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,867 [0,712; 4,891] | 0,1969 |
| Endokrine Erkrankungen | 246 | 103 (41,9) | 143 (58,1) | N.A. [13,08; N.A.] | 249 | 79 (31,7) | 170 (68,3) | N.A. [17,18; N.A.] | 1,191 [0,888; 1,598] | 0,2436 |
| Hypothyerose | 246 | 92 (37,4) | 154 (62,6) | N.A. [20,63; N.A.] | 249 | 74 (29,7) | 175 (70,3) | N.A. [20,93; N.A.] | 1,090 [0,802; 1,481] | 0,5815 |
| Hyperthyreose | 246 | 22 (8,9) | 224 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,200 [1,790; 15,107] | 0,0007 |
| Nebennieren-insuffizienz | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 8,262 [1,064; 64,176] | 0,0159 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 246 | 64 (26,0) | 182 (74,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 115 (46,2) | 134 (53,8) | 9,63 [6,97; 25,76] | 0,383 [0,281; 0,522] | < 0,0001 |
| Anämie | 246 | 44 (17,9) | 202 (82,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 69 (27,7) | 180 (72,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,480 [0,327; 0,702] | 0,0001 |
| Thrombozyto-penie | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 41 (16,5) | 208 (83,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,312 [0,174; 0,558] | < 0,0001 |
| Neutropenie | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 38 (15,3) | 211 (84,7) | N.A. [25,76; N.A.] | 0,190 [0,093; 0,387] | < 0,0001 |
| Leukopenie | 246 | 4 (1,6) | 242 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 18 (7,2) | 231 (92,8) | N.A. [25,76; N.A.] | 0,169 [0,056; 0,508] | 0,0004 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 246 | 59 (24,0) | 187 (76,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 53 (21,3) | 196 (78,7( | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,929 [0,640; 1,349] | 0,6980 |
| Proteinurie | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 21 (8,4) | 228 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,116 [0,627; 1,988] | 0,7077 |
| Hämaturie | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,554 [0,221; 1,387] | 0,2009 |
| Akute Nieren-schädigung | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,518 [0,195; 1,373] | 0,1785 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 246 | 50 (20,3) | 196 (79,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 24 (9,6) | 225 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,698 [1,040; 2,771] | 0,0321 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 246 | 49 (19,9) | 197 (80,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 36 (14,5) | 213 (85,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,162 [0,754; 1,791] | 0,4961 |
| Schlaflosigkeit | 246 | 21 (8,5) | 225 (91,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,305 [0,662; 2,572] | 0,4410 |
| Depression | 246 | 12 (4,9) | 234 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 8 (3,2) | 241 (96,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,141 [0,462; 2,814] | 0,7749 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 246 | 47 (19,1) | 199 (80,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 31 (12,4) | 218 (87,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,390 [0,883; 2,190] | 0,1533 |
| Lebertoxizität | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 7 (2,8) | 242 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,870 [0,754; 4,638] | 0,1702 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 246 | 42 (17,1) | 204 (82,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 38 (15,3) | 211 (84,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,847 [0,544; 1,318] | 0,4608 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 246 | 28 (11,4) | 218 (88,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 30 (12,0) | 219 (88,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,727 [0,433; 1,222] | 0,2273 |
| Augenerkrankungen | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,893 [0,507; 1,574] | 0,6956 |
| Herzerkrankungen | 246 | 25 (10,2) | 221 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 18 (7,2) | 231 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,116 [0,606; 2,056] | 0,7244 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 246 | 24 (9,8) | 222 (90,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,450 [0,747; 2,813] | 0,2691 |
| Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths | 246 | 15 (6,1) | 231 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,891 [0,727; 4,923] | 0,1845 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,105 [0,654; 6,771] | 0,2017 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 61 | 47 (77,0) | 14 (23,0) | 1,87 [0,95; 3,61] | 66 | 45 (68,2) | 21 (31,8) | 0,76 [0,53; 1,91] | 0,849 [0,561; 1,285] | 0,4406 |
| Diarrhoe | 61 | 29 (47,5) | 32 (52,5) | 11,63 [4,04; N.A.] | 66 | 24 (36,4) | 42 (63,6) | 7,52 [5,26; N.A.] | 0,971 [0,560; 1,684] | 0,9193 |
| Übelkeit | 61 | 13 (21,3) | 48 (78,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 24 (36,4) | 42 (63,6) | 9,69 [5,91; N.A.] | 0,321 [0,157; 0,659] | 0,0012 |
| Abdominal-schmerz | 61 | 12 (19,7) | 49 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,742 [0,599; 5,061] | 0,3022 |
| Obstipation | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,957 [0,382; 2,397] | 0,9256 |
| Stomatitis | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 11 (16,7) | 55 (83,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,797 [0,334; 1,900] | 0,6089 |
| Erbrechen | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 12 (18,2) | 54 (81,8) | N.A. [6,21; N.A.] | 0,592 [0,250; 1,404] | 0,2298 |
| Dyspepsie | 61 | 6 (9,8) | 55 (90,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [19,06; N.A.] | 0,365 [0,118; 1,130] | 0,0713 |
| Schmerzen im Oberbauch | 61 | 2 (3,3) | 59 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,223 [0,046; 1,090] | 0,0434 |

| **Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 61 | 40 (65,6) | 21 (34,4) | 3,06 [0,95; 8,11] | 66 | 46 (69,7) | 20 (30,3) | 1,74 [0,79; 3,58] | 0,676 [0,436; 1,049] | 0,0773 |
| Ermüdung | 61 | 17 (27,9) | 44 (72,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 17 (25,8) | 49 (74,2) | 17,05 [10,74; N.A.] | 0,735 [0,368; 1,468] | 0,3801 |
| Asthenie | 61 | 13 (21,3) | 48 (78,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 15 (22,7) | 51 (77,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,776 [0,366; 1,643] | 0,5067 |
| Schleimhaut-entzündung | 61 | 12 (19,7) | 49 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 13 (19,7) | 53 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,710 [0,317; 1,592] | 0,4048 |
| Fieber | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,568 [0,526; 4,680] | 0,4171 |
| Ödem peripher | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 6 (9,1) | 60 (90,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,866 [0,284; 2,636] | 0,8016 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 61 | 40 (65,6) | 21 (34,4) | 2,33 [1,48; 7,46] | 66 | 25 (37,9) | 41 (62,1) | 11,60 [3,58; N.A.] | 1,846 [1,118; 3,050] | 0,0157 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-Syndrom | 61 | 23 (37,7) | 38 (62,3) | N.A. [4,70; N.A.] | 66 | 16 (24,2) | 50 (75,8 | 15,77 [6,08; N.A.] | 1,466 [0,769; 2,797] | 0,2460 |
| Pruritus | 61 | 16 (26,2) | 45 (73,8) | N.A. [19,88; N.A.] | 66 | 2 (3,0) | 64 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,113 [1,387; 26,941] | 0,0067 |
| Ausschlag | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,660 [0,409; 6,744] | 0,4743 |
| Untersuchungen | 61 | 35 (57,4) | 26 (42,6) | 8,31 [2,96; 14,62] | 66 | 32 (48,5) | 34 (51,5) | 5,78 [2,79; N.A.] | 0,984 [0,606; 1,596] | 0,9446 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 61 | 17 (27,9) | 44 (72,1) | N.A. [17,87; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4 | N.A. [21,65; N.A.] | 3,082 [1,119; 8,492] | 0,0223 |
| Aspartataamino-transferase erhöht | 61 | 15 (24,6) | 46 (75,4) | N.A. [22,05; N.A.] | 66 | 6 (9,1) | 60 (90,9) | N.A. [20,27; N.A.] | 2,167 [0,814; 5,771] | 0,1132 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [18,89; N.A.] | 1,210 [0,447; 3,279] | 0,7100 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Amylase erhöht | 61 | 8 (13,1) | 53 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,911 [0,600; 40,187] | 0,1025 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [24;61; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,650 [0,215; 1,969] | 0,4413 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 61 | 34 (55,7) | 27 (44,3) | 6,01 [3,45; 18,86] | 66 | 30 (45,5) | 36 (54,5) | 6,28 [3,52; N.A.] | 0,964 [0,587; 1,582] | 0,8864 |
| Appetit vermindert | 61 | 17 (27,9) | 44 (72,1) | N.A. [20,73; N.A.] | 66 | 14 (21,2) | 52 (78,8) | 20,96 [12,98; N.A.] | 0,800 [0,387; 1,656] | 0,5474 |
| Hyponatriämie | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 6 (9,1) | 60 (90,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,462 [0,533; 4,008] | 0,4558 |
| Hypomagne-sämie | 61 | 9 (14,8) | 52 (85,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,809 [0,553; 5,920] | 0,3203 |
| Hypophosphat-ämie | 61 | 9 (14,8) | 52 (85,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,391 [0,635; 8,997] | 0,1846 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 61 | 34 (55,7) | 27 (44,3) | 7,72 [3,19; 12,98] | 66 | 28 (42,4) | 38 (57,6) | 6,28 [4,30; N.A.] | 1,071 [0,647; 1,773] | 0,7876 |
| Husten | 61 | 13 (21,3) | 48 (78,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 13 (19,7) | 53 (80,3) | N.A. [13,44; N.A.] | 0,738 [0,338; 1,610] | 0,4431 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Dyspnoe | 61 | 9 (14,8) | 52 (85,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,984 [0,374; 2,586] | 0,9735 |
| Dysphonie | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,645 [0,554; 38,932] | 0,1221 |
| Epistaxis | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,481 [0,148; 1,558] | 0,2130 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 61 | 33 (54,1) | 28 (45,9) | 9,92 [5,65; 17,71] | 66 | 25 (37,9) | 41 (62,1) | 7,16 [3,84; N.A.] | 0,882 [0,516; 1,508] | 0,6439 |
| Rückenschmerzen | 61 | 12 (19,7) | 49 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,859 [0,335; 2,197] | 0,7486 |
| Arthralgie | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,381 [0,459; 4,161] | 0,5643 |
| Schmerz in den Extremitäten | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,377 [0,462; 4,098] | 0,5656 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 61 | 32 (52,5) | 29 (47,5) | 13,83 [8,31; 20,07] | 66 | 22 (33,3) | 44 (66,7) | 12,88 [5,91; N.A.] | 0,883 [0,498; 1,566] | 0,6702 |
| Infektion der oberen Atem-wege | 61 | 8 (13,1) | 53 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,563 [0,402; 6,081] | 0,5174 |
| Harnwegs-infektion | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,658 [0,222; 1,948] | 0,4474 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 61 | 31 (50,8) | 30 (49,2) | 7,39 [3,58; N.A.] | 66 | 26 (39,4) | 40 (60,6) | 8,77 [8,71; 14,46] | 0,958 [0,563; 1,630] | 0,8723 |
| Dysgeusie | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,078 [0,442; 2,633] | 0,8680 |
| Kopfschmerzen | 61 | 6 (9,8) | 55 (90,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,590 [0,194; 1,793] | 0,3471 |
| Endokrine Erkrankungen | 61 | 21 (34,4) | 40 (65,6) | 20,63 [16,56; N.A.] | 66 | 19 (28,8) | 47 (71,2) | 9,07 [6,90; N.A.] | 0,718 [0,376; 1,370] | 0,3143 |
| Hypothyerose | 61 | 19 (31,1) | 42 (68,9) | N.A. [16,56; N.A.] | 66 | 18 (27,3) | 48 (72,7) | 9,72 [6,90; N.A.] | 0,611 [0,311; 1,201] | 0,1501 |

| **Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Gefäß-erkrankungen | 61 | 17 (27,9) | 44 (72,1) | N.A. [19,55; N.A.] | 66 | 25 (37,9) | 41 (62,1) | 8,41 [3,48; N.A.] | 0,476 [0,248; 0,914] | 0,0229 |
| Hypertonie | 61 | 12 (19,7) | 49 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 22 (33,3) | 44 (66,7) | 9,76 [4,17; N.A.] | 0,413 [0,197; 0,863] | 0,0155 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 61 | 16 (26,2) | 45 (73,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,851 [0,753; 4,549] | 0,1733 |
| Schlaflosigkeit | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 2 (3,0) | 64 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,090 [0,636; 15,014] | 0,1412 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 24 (36,4) | 42 (63,6) | 8,48 [4,11; N.A.] | 0,267 [0,127; 0,559] | 0,0002 |
| Anämie | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 17 (25,8) | 49 (74,2) | N.A. [8,48; N.A.] | 0,362 [0,162; 0,809] | 0,0107 |
| Neutropenie | 61 | 0 | 61 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0015 |
| Leber- und Gallenerkrankun-gen | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,885 [0,650; 5,467] | 0,2359 |

| Jegliche UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 6 (9,1) | 60 (90,9) | N.A. [19,25; N.A.] | 1,224 [0,440; 3,407] | 0,6979 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [23,46; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4 | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,665 [0,260; 1,699] | 0,3910 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 6 (9,1) | 60 (90,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,759 [0,243; 2,365] | 0,6326 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 61 | 10 (16,4) | 51 (83,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 10 (15,2) | 56 (84,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,722 [0,293; 1,780] | 0,4771 |
| Augen-erkrankungen | 61 | 3 (4,9) | 58 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [12,98; N.A.] | 0,290 [0,071; 1,179] | 0,0681 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

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

(3) Cox-Modell

(4) Log-rank Test

Tabelle 4-123: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 320 | 73 (22,8) | 247 (77,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 44 (13,8) | 276 (86,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,385 [0,951; 2,016] | 0,0877 |
| Hyponatriämie | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 20 (6,3) | 300 (93,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,220 [0,691; 2,153] | 0,4916 |
| Hypophosphat-ämie | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 4 (1,3) | 316 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,047 [1,374; 11,926] | 0,0061 |
| Untersuchungen | 320 | 65 (20,3) | 255 (79,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 69 (21,6) | 251 (78,4) | N.A. [26,58; N.A.] | 0,757 [0,538; 1,065] | 0,1113 |
| Lipase erhöht | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,281 [0,666; 2,464] | 0,4549 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,908 [0,827; 4,405] | 0,1236 |
| Amylase erhöht | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,360 [0,567; 3,262] | 0,4890 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Aspartataminotransferase erhöht | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 4 (1,3) | 316 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,738 [0,882; 8,500] | 0,0692 |
| Neutrophilenzahl vermindert | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,046 [0,006; 0,345] | < 0,0001 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 320 | 55 (17,2) | 265 (82,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,110 [0,732; 1,683] | 0,6235 |
| Diarrhoe | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,410 [0,737; 2,698] | 0,2970 |
| Gefäßerkrankungen | 320 | 51 (15,9) | 269 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 48 (15,0) | 272 (85,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,938 [0,631; 1,394] | 0,7481 |
| Hypertonie | 320 | 43 (13,4) | 277 (86,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 42 (13,1) | 278 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,931 [0,607; 1,427] | 0,7409 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,336 [0,782; 2,283] | 0,2874 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] SOC PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 28 (8,8) | 292 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,125 [0,689; 1,837] | 0,6381 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-Syndrom | 320 | 24 (7,5) | 296 (92,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 26 (8,1) | 294 (91,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,754 [0,432; 1,316] | 0,3185 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 42 (13,1) | 278 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,609 [0,383; 0,967] | 0,0336 |
| Asthenie | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,002 [0,452; 2,220] | 0,9959 |
| Ermüdung | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,505 [0,236; 1,083] | 0,0739 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 320 | 27 (8,4) | 293 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 25 (7,8) | 295 (92,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,923 [0,535; 1,593] | 0,7736 |
| Lungenembolie | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 4 (1,3) | 316 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,690 [1,240; 10,983] | 0,0119 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende** [1]<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten** [2] **[95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten** [2] **[95 %-KI]** | **HR** [3] **[95 %-KI]** | **p-Wert** [4] |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 320 | 25 (7,8) | 295 (92,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,810 [0,459; 1,432] | 0,4687 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 320 | 23 (7,2) | 297 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,816 [1,205; 6,578] | 0,0125 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,850 [0,455; 1,586] | 0,6091 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,932 [0,442; 1,967] | 0,8538 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,824 [0,431; 1,574] | 0,5572 |
| Proteinurie | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,010 [0,397; 2,569] | 0,9839 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,893 [0,411; 1,941] | 0,7759 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 44 (13,8) | 276 (86,3) | 31,54 [31,54; N.A.] | 0,190 [0,098; 0,370] | < 0,0001 |
| Anämie | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | 31,54 [31,54; N.A.] | 0,393 [0,158; 0,981] | 0,0382 |
| Neutropenie | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,103 [0,023; 0,456] | 0,0003 |
| Thrombozyto-penie | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,115 [0,026; 0,503] | 0,0005 |
| Herz-erkrankungen | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,950 [0,392; 2,306] | 0,9105 |
| Endokrine Erkrankungen | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 8,183 [1,053; 63,561] | 0,0166 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 246 | 55 (22,4) | 191 (77,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 35 (14,1) | 214 (85,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,383 [0,904; 2,115] | 0,1329 |
| Hyponatriämie | 246 | 23 (9,3) | 223 (90,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,410 [0,724; 2,745] | 0,3094 |
| Hypophosphatämie | 246 | 14 (5,7) | 232 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,324 [1,241; 15,067] | 0,0122 |
| Untersuchungen | 246 | 53 (21,5) | 193 (78,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 52 (20,9) | 197 (79,1) | N.A. [26,58; N.A.] | 0,837 [0,569; 1,232] | 0,3724 |
| Lipase erhöht | 246 | 19 (7,7) | 227 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,612 [0,746; 3,483] | 0,2201 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,443 [0,870; 6,862] | 0,0799 |
| Amylase erhöht | 246 | 12 (4,9) | 234 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,823 [0,636; 5,223] | 0,2564 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,465 [0,773; 7,861] | 0,1146 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Neutrophilenzahl vermindert | 246 | 1 (0,4) | 245 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,079 [0,010; 0,612] | 0,0018 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 246 | 0 | 246 (100,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 13 (5,2) | 236 (94,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0002 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 246 | 43 (17,5) | 203 (82,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 28 (11,2) | 221 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,239 [0,767; 2,001] | 0,3806 |
| Diarrhö | 246 | 21 (8,5) | 225 (91,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,595 [0,746; 3,411] | 0,2242 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 246 | 41 (16,7) | 205 (83,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 20 (8,0) | 229 (92,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,533 [0,895; 2,628] | 0,1170 |
| Gefäßerkrankungen | 246 | 39 (15,9) | 207 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 35 (14,1) | 214 (85,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,994 [0,628; 1,572] | 0,9801 |
| Hypertonie | 246 | 31 (12,6) | 215 (87,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 28 (11,2) | 221 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,025 [0,613; 1,713] | 0,9218 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 246 | 31 (12,6) | 215 (87,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 32 (12,9) | 217 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,743 [0,452; 1,223] | 0,2415 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 246 | 27 (11,0) | 219 (89,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 27 (10,8) | 222 (89,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,783 [0,457; 1,341] | 0,3713 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 246 | 28 (11,4) | 218 (88,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 18 (7,2) | 231 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,383 [0,763; 2,508] | 0,2833 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-Syndrom | 246 | 19 (7,7) | 227 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,068 [0,548; 2,083] | 0,8458 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 40 (16,1) | 209 (83,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,508 [0,309; 0,836] | 0,0067 |
| Ermüdung | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 15 (6,0) | 234 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,575 [0,263; 1,259] | 0,1613 |
| Asthenie | 246 | 9 (3,7) | 237 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,701 [0,281; 1,744] | 0,4422 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 246 | 23 (9,3) | 223 (90,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 19 (7,6) | 230 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,933 [0,507; 1,719] | 0,8250 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 246 | 20 (8,1) | 226 (91,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 7 (2,8) | 242 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,518 [1,061; 5,973] | 0,0301 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 246 | 18 (7,3) | 228 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 27 (10,8) | 222 (89,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,578 [0,318; 1,052] | 0,0694 |
| Lungenembolie | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,957 [0,812; 10,769] | 0,0846 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 246 | 15 (6,1) | 231 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 17 (6,8) | 232 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,697 [0,347; 1,402] | 0,3094 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 38 (15,3) | 211 (84,7) | 31,54 [31,54; N.A.] | 0,265 [0,140; 0,502] | < 0,0001 |
| Anämie | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | 31,54 [31,54; N.A.] | 0,403 [0,170; 0,952] | 0,0325 |
| Neutropenie | 246 | 2 (0,8) | 244 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,150 [0,033; 0,687] | 0,0049 |
| Thrombozyto-penie | 246 | 2 (0,8) | 244 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,160 [0,035; 0,726] | 0,0066 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,935 [0,417; 2,100] | 0,8722 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 61 | 13 (21,3) | 48 (78,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 11 (16,7) | 55 (83,3) | N.A. [17,74; N.A.] | 0,922 [0,407; 2,089] | 0,8466 |
| Hyponatriämie | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,461 [0,421; 5,071] | 0,5460 |
| Hypophosphat-ämie | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,863 [0,312; 26,322] | 0,3322 |
| Untersuchungen | 61 | 12 (19,7) | 49 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,108 [0,463; 2,651] | 0,8170 |
| Amylase erhöht | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 0 | 66 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1772 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 61 | 11 (18,0) | 50 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 10 (15,2) | 56 (84,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,638 [0,261; 1,559] | 0,3216 |
| Harnwegs-infektion | 61 | 2 (3,3) | 59 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,202 [0,037; 1,098] | 0,0443 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 61 | 9 (14,8) | 52 (85,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,662 [0,494; 5,593] | 0,4070 |
| Diarrhoe | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,787 [0,185; 17,302] | 0,6119 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 61 | 8 (13,1) | 53 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 11 (16,7) | 55 (83,3) | 21,13 [14,46; N.A.] | 0,519 [0,204; 1,321] | 0,1626 |
| Asthenie | 61 | 3 (4,9) | 58 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,681 [0,150; 3,099] | 0,6177 |
| Ermüdung | 61 | 3 (4,9) | 58 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [21,13; N.A.] | 0,316 [0,072; 1,386] | 0,1098 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 61 | 8 (13,1) | 53 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,704 [0,243; 2,039] | 0,5152 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,947 [0,287; 3,126] | 0,9286 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,677 [0,424; 6,623] | 0,4563 |
| Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 2 (3,0) | 64 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,127 [0,408; 11,094] | 0,3598 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 61 | 6 (9,8) | 55 (90,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,259 [0,627; 44,110] | 0,0879 |
| Gefäßerkrankungen | 61 | 6 (9,8) | 55 (90,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,587 [0,207; 1,669] | 0,3120 |
| Hypertonie | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,476 [0,142; 1,593] | 0,2177 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 11 (16,7) | 55 (83,3) | N.A. [16,26; N.A.] | 0,218 [0,072; 0,655] | 0,0035 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,218 [0,280; 5,297] | 0,7920 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 10 (15,2) | 56 (84,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,345 [0,106; 1,118] | 0,0641 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 61 | 3 (4,9) | 58 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [19,25; N.A.] | 0,398 [0,085; 1,878] | 0,2311 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 61 | 2 (3,3) | 59 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 7 (10,6) | 59 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,198 [0,040; 0,992] | 0,0308 |
| Anämie | 61 | 2 (3,3) | 59 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,328 [0,057; 1,878] | 0,1909 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

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

(3) Cox-Modell

(4) Log-rank Test

Tabelle 4-124: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| **SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 320 | 46 (14,4) | 274 (85,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,621 [0,972; 2,701] | 0,0613 |
| Pneumonie | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,118 [0,448; 2,789] | 0,8116 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,814 [0,521; 1,273] | 0,3663 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 31 (9,7) | 289 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,798 [0,483; 1,316] | 0,3753 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 320 | 38 (11,9) | 282 (88,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,477 [0,865; 2,524] | 0,1506 |
| Diarrhoe | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0003 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 320 | 26 (8,1) | 294 (91,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,735 [0,434; 1,245] | 0,2509 |
| Respiratorische Insuffizienz | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,088 [0,011; 0,687] | 0,0034 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,623 [0,330; 1,178] | 0,1419 |
| Herz-erkrankungen | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,136 [0,525; 2,456] | 0,7459 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,757 [0,381; 1,504] | 0,4254 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,715 [0,356; 1,436] | 0,3434 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,155 [0,528; 2,527] | 0,7176 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Gefäß-erkrankungen | 320 | 14 (4,4) | 306 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,323 [0,571; 3,066] | 0,5130 |
| Leber- und Gallenerkrankun-gen | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,668 [0,664; 4,191] | 0,2707 |
| Endokrine Erkrankungen | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0017 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 320 | 10 (3,1) | 310 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,650 [0,562; 4,849] | 0,3575 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 13 (4,1) | 307 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,478 [0,197; 1,157] | 0,0944 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 16 (5,0) | 304 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,162 [0,047; 0,557] | 0,0010 |
| Anämie | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,155 [0,034; 0,699] | 0,0053 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 246 | 40 (16,3) | 206 (83,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 20 (8,0) | 229 (92,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,485 [0,865; 2,552] | 0,1493 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 246 | 33 (13,4) | 213 (86,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 34 (13,7) | 215 (86,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,731 [0,451; 1,185] | 0,2025 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 246 | 27 (11,0) | 219 (89,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 28 (11,2) | 221 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,753 [0,442; 1,284] | 0,2965 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 246 | 25 (10,2) | 221 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 17 (6,8) | 232 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,219 [0,656; 2,265] | 0,5302 |
| Diarrhoe | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0041 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 246 | 19 (7,7) | 227 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 28 (11,2) | 221 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,568 [0,317; 1,020] | 0,0551 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 14 (5,6) | 235 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,745 [0,349; 1,592] | 0,4459 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 246 | 12 (4,9) | 234 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 19 (7,6) | 230 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,480 [0,232; 0,994] | 0,0436 |
| Herzerkrankungen | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,915 [0,377; 2,222] | 0,8448 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 5 (2,0) | 244 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,918 [0,664; 5,540] | 0,2206 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 13 (5,2) | 236 (94,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,664 [0,296; 1,489] | 0,3172 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 9 (3,6) | 240 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,097 [0,453; 2,657] | 0,8371 |
| Gefäßerkrankungen | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 8 (3,2) | 241 (96,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,132 [0,453; 2,830] | 0,7904 |

| **SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI]** | **HR [3] [95 %-KI]** | **p-Wert [4]** |
| Endokrine Erkrankungen | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0045 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 246 | 5 (2,0) | 241 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,334 [0,115; 0,968] | 0,0341 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 246 | 3 (1,2) | 243 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 15 (6,0) | 234 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,169 [0,049; 0,586] | 0,0015 |
| Anämie | 246 | 2 (0,8) | 244 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 11 (4,4) | 238 (95,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,152 [0,034; 0,686] | 0,0048 |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 61 | 9 (14,8) | 52 (85,2) | N.A. [23,66; N.A.] | 66 | 10 (15,2) | 56 (84,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,553 [0,215; 1,417] | 0,2120 |
| Pneumonie | 61 | 1 (1,6) | 60 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,206 [0,022; 1,899] | 0,1261 |
| Harnwegs-infektion | 61 | 1 (1,6) | 60 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,157 [0,017; 1,483] | 0,0696 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1]<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 61 | 8 (13,1) | 53 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,599 [0,214; 1,675] | 0,3239 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 61 | 7 (11,5) | 54 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 5 (7,6) | 61 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,894 [0,271; 2,955] | 0,8543 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 2 (3,0) | 64 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,605 [0,505; 13,431] | 0,2336 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 61 | 5 (8,2) | 56 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 8 (12,1) | 58 (87,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,510 [0,164; 1,587] | 0,2369 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 3 (4,5) | 63 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,123 [0,247; 5,095] | 0,8808 |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 1 (1,5) | 65 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,304 [0,361; 30,254] | 0,2634 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 61 | 4 (6,6) | 57 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 4 (6,1) | 62 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,731 [0,176; 3,039] | 0,6659 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende [1] SOC PT | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [2] [95 %-KI] | HR [3] [95 %-KI] | p-Wert [4] |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 61 | 0 | 61 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 66 | 9 (13,6) | 57 (86,4) | N.A. [14,95; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0001 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

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

(3) Cox-Modell

(4) Log-rank Test

Tabelle 4-125: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | 20 (6,3) | 3 (0,9) | 15 (6,1) | 4 (1,6) | 2 (3,3) | 0 |
| Diarrhö | 7 (2,2) | 0 | 4 (1,6) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominalschmerz | 3 (0,9) | 0 | 3 (1,2) | 1 (0,4 | 1 (1,6) | 0 |
| Stomatitis | 3 (0,9) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Aphthöses Ulkus | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Mikroskopische Kolitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Enteritis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Darmperforation | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Übelkeit | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Pankreatitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Akute Pankreratitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Dünndarm-perforation | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Magenblutung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| Gastrointestinal-blutung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Untersuchungen** | 15 (4,7) | 7 (2,2) | 10 (4,1) | 4 (1,6) | 3 (4,9) | 1 (1,5) |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 5 (1,6) | 2 (0,6) | 4 (1,6) | 1 (0,4) | 1 (1,6) | 1 (1,5) |
| Alaninamino-transferase erhöht | 5 (1,6) | 2 (0,6) | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Gamma-Glutamyl-transferase erhöht | 3 (0,9) | 1 (0,3) | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Lipase erhöht | 3 (0,9) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 2 (0,6) | 2 (0,6) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 1 (1,5) |
| Transaminasen erhöht | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kreatinin-Phosphokinase im Blut erhöht | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Amylase erhöht | 0 | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | 10 (3,1) | 4 (1,3) | 9 (3,7) | 4 (1,6) | 2 (3,3) | 4 (6,1) |
| Appendizitis mit Perforation | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Bronchitis durch Pneumokokken | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Zellulitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Infektion der unteren Atemwege | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Pseudomonas-Infektion | 1 (0,3) | 0 | | | 0 | 0 |
| Sepsis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Septischer Schock | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Zahninfektion | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Tuberkulose | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Harnwegsinfektion | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Pneumonie | 0 | 2 (0,6) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 2 (3,0) |
| Infektion der Atemwege | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 10 (3,1) | 10 (3,1) | 8 (3,3) | 10 (4,0) | 2 (3,3) | 6 (9,1) |
| Pneumonitis | 8 (2,5) | 0 | 6 (2,4) | 0 | 2 (3,3) | 0 |
| Lungenembolie | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Akute respiratorische Insuffizienz | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Dyspnoe | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Hämoptoe | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Pleuraerguss | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Atemstörung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 3 (0,9) | 0 | 3 (1,2) | 0 | 2 (3,0) |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | 9 (2,8) | 9 (2,8) | 7 (2,8) | 9 (3,6) | 3 (4,9) | 1 (1,5) |
| Proteinurie | 7 (2,2) | 8 (2,5) | 5 (2,0) | 8 (3,2) | 3 (4,9) | 1 (1,5) |
| Nephrotisches Syndrom | 1 (0,3) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 0 | 0 |
| Immunvermittelte Nephritis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| Akute Nieren-schädigung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Leber- und Gallen-erkrankungen** | 7 (2,2) | 3 (0,9) | 6 (2,4) | 3 (1,2) | 2 (3,3) | 0 |
| Autoimmune Hepatitis | 2 (0,6) | 0 | 3 (1,2) | 0 | 0 | 0 |
| Leberfunktion anormal | 2 (0,6) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Hepatitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Hepatotoxizität | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Arzneimittel-bedingter Leber-schaden | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Leberzirrhose | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | 9 (2,8) | 3 (0,9) | 6 (2,4) | 2 (0,8) | 4 (6,6) | 1 (1,5) |
| Hautulkus | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 1 (1,6) | 1 (1,5) |
| Dermatitis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Palmar-plantares Erythrodysaesthesie-syndrom | 3 (0,9) | 2 (0,6) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 1 (1,6) | 0 |
| Psoriasis | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| Ausschlag makulo-papulös | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Ausschlag papulös | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Exfoliation der Haut | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Herzerkrankungen** | 8 (2,5) | 6 (1,9) | 5 (2,0) | 5 (2,0) | 1 (1,6) | 1 (1,5) |
| Myokardinfarkt | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Vorhofflattern | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventrikulärer Block komplett | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Herzstillstand | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Stauungsinsuffizienz | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Herz- und Atemstillstand | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Myokarditis | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Herzinsuffizienz | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Akute Herzinsuffizienz | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Myokardiale Ischämie | 0 | 2 (0,6) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 1 (1,5) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | 6 (1,9) | 5 (1,6) | 5 (2,0) | 4 (1,6) | 2 (3,3) | 1 (1,5) |
| Asthenie | 2 (0,6) | 0 | 3 (1,2) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Ermüdung | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,5) |
| Nekrose | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Tod | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Schleimhaut-entzündung | 0 | 2 (0,6) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Fieber | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | 7 (2,2) | 0 | 5 (2,0) | 0 | 2 (3,3) | 0 |
| Arthralgie | 2 (0,6) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Knochenschmerzen | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Muskuläre Schwäche | 2 (0,6) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Osteonekrose des Kiefers | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Pathologische Fraktur | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | 5 (1,6) | 0 | 4 (1,6) | 0 | 3 (4,9) | 0 |
| Ataxie | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Guillain-Barré-Syndrom | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Intrakranielle Blutung | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ischämischer Schlaganfall | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| Periphere Neuropathie | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Ischialgie | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,6) | 0 |
| **Endokrine Erkrankungen** | 4 (1,3) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 0 | 0 |
| Nebennieren-insuffizienz | 3 (0,9) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Hypothyreose | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| **Gefäßerkrankungen** | 2 (0,6) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 0 | 0 |
| Varizenblutung | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Periphere Ischämie | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende [1]**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | 1 (0,3) | 6 (1,9) | 1 (0,4) | 5 (2,0) | 0 | 0 |
| Thrombozytopenie | 1 (0,3) | 2 (0,6) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Anämie | 0 | 4 (1,3) | 0 | 4 (1,6) | 0 | 0 |
| **Augenerkrankungen** | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Uveitis | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Verletzung durch Bestrahlung | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | 1 (0,3) | 4 (1,3) | 1 (0,4) | 2 (0,8) | 0 | 2 (3,0) |
| Appetit vermindert | 0 | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Hyponatriämie | 1 (0,3) | 3 (0,9) | 0 | 2 (0,8) | 0 | 2 (3,0) |
| Dehydrierung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |
| Verwirrtheitszustand | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende (1)**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)** | | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 320** | **Sunitinib**<br>**N = 320** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 246** | **Sunitinib**<br>**N = 249** | **Nivolumab+ Cabozantinib**<br>**N = 61** | **Sunitinib**<br>**N = 66** |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)** | 6 (1,9) | 12 (3,8) | 7 (2,8) | 9 (3,6) | 3 (4,9) | 2 (3,0) |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 6 (1,9) | 8 (2,5) | 7 (2,8) | 7 (2,8) | 3 (4,9) | 2 (3,0) |
| Intrakraniale Tumorblutung | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |
| Metastasen im Zentralnervensystem | 0 | 2 (0,6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nierenkrebs | 0 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 0 |

IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; N: Anzahl randomisierte Patienten; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

*Ergebnisse für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426*

Tabelle 4-126: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 429 | 74 (17,2) | 355 (82,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 213 (50,1) | 212 (49,9) | 37,1 [22,0; 72,0] | 0,22 [0,17; 0,29] | < 0,001 |
| Anämie | 429 | 38 (8,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 108 (25,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thrombozyto-penie | 429 | 15 /3,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 101 (23,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Neutropenie | 429 | 9 (2,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 86 (20,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Leukopenie | 429 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 44 (10,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Lymphopenie | 429 | 5 (1,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Herzerkran-kungen | 429 | 56 (13,1) | 373 (86,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 38 (8,9) | 387 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,33 [0,88; 2,00] | 0,179 |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 429 | 23 (5,4) | 406 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 12 (2,8) | 413 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,73 [0,86; 3,49] | 0,123 |
| Endokrine Erkrankungen | 429 | 195 (45,5) | 234 (54,5) | 66,1 [42,1; N.A.] | 425 | 155 (36,5) | 270 (63,5) | 78,1 [60,3; N.A.] | 1,19 [0,96; 1,46] | 0,114 |
| Hypothyreose | 429 | 161 (37,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 144 (33,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperthyreose | 429 | 58 (13,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Nieren-insuffizienz | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thyreose | 429 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Augenerkran-kungen | 429 | 46 (10,7) | 383 (89,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 60 (14,1) | 365 (85,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,64 [0,43; 0,94] | 0,023 |
| Verschwom-mene Sicht | 429 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Trockenes Auge | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Tränen-sekretion verstärkt | 429 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 429 | 340 (79,3) | 89 (20,7) | 9,7<br>[7,4; 12,3] | 425 | 341 (80,2) | 84 (19,1) | 2,9<br>[2,3; 3,6] | 0,75<br>[0,64; 0,87] | < 0,001 |
| Diarrhö | 429 | 244 (56,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 199 (46,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Übelkeit | 429 | 126 (29,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 136 (32,0) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Stomatitis | 429 | 68 (15,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 92 (21,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Obstipation | 429 | 92 (21,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 65 (15,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erbrechen | 429 | 69 (16,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 85 (20,0) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Abdominal-schmerz | 429 | 50 (11,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 36 (8,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dyspepsie | 429 | 23 (5,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 62 (14,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung | 429 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 49 (11,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Schmerzen Oberbauch | 429 | 31 (7,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 31 (7,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Mundtrockenheit | 429 | 29 (6,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 26 (6,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Mundschmerzen | 429 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 16 (3,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hämorrhoiden | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Flatulenz | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dysphagie | 429 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Bauch aufgetrieben | 429 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Gastritis | 429 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Mundulzeration | 429 | 4 (0,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Rektalblutung | 429 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Abdominale Beschwerden | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 429 | 283 (66,0) | 283 (34,0) | 14,7<br>[9,0; 20,7] | 425 | 309 (72,7) | 116 (27,3) | 4,1<br>[3,7; 6,1] | 0,75<br>[0,63; 0,88] | < 0,001 |
| Ermüdung | 429 | 170 (39,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 165 (38,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Schleimhaut-entzündung | 429 | 58 (13,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 93 (21,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Asthenie | 429 | 68 (15,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 67 (15,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Fieber | 429 | 56 (13,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 43 (10,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Ödem peripher | 429 | 38 (8,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 37 (8,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Brustkorb-schmerz | 429 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 19 (4,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Schüttelfrost | 429 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 16 (3,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Unwohlsein | 429 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Grippe-ähnliche Erkrankung | 429 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Gesichtsödem | 429 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Ödem | 429 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 429 | 52 (12,1) | 377 (87,9) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 425 | 43 (10,1) | 382 (89,9) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 1,09<br>[0,73; 1,64] | 0,662 |
| Leberfunktion anormal | 429 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Ikterus | 429 | 0 | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen des Immunsystems | 429 | 10 (2,3) | 419 (97,7) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 425 | 8 (1,9) | 417 (98,1) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 1,03<br>[0,41; 2,61] | 0,952 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 429 | 210 (49,0) | 219 (51,0) | 52,1<br>[40,3; 67,9] | 425 | 186 (43,8) | 239 (56,2) | 54,0<br>[43,0; 85,6] | 0,99<br>[0,81; 1,21] | 0,930 |
| Harnwegs-infektion | 429 | 45 (10,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 28 (6,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Infektion der oberen Atemwege | 429 | 36 (8,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 22 (5,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Nasopharyn-gitis | 429 | 37 (8,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Pneumonie | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Bronchitis | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Grippe | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 9 (2,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gingivitis | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Infektion der Haut | 429 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Sinusitis | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 429 | 57 (13,3) | 372 (86,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 44 (10,4) | 381 (89,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,10 [0,74; 1,63] | 0,651 |
| Sturz | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Untersuchungen | 429 | 264 (61,5) | 165 (38,5) | 22,0 [18,1; 27,3] | 425 | 237 (55,8) | 188 (44,2) | 16,1 [11,1; 27,7] | 0,93 [0,78; 1,11] | 0,399 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 429 | 120 (28,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 65 (15,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 429 | 114 (26,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 71 (16,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gewicht erniedrigt | 429 | 87 (20,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 50 (11,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Kreatinin im Blut erhöht | 429 | 49 (11,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 53 (12,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 79 (18,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Bilirubin im Blut erhöht | 429 | 31 (7,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 29 (6,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Neutrophilen-zahl verringert | 429 | 4 (0,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 53 (12,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 429 | 30 (7,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 22 (5,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thyreoid-stimulierendes Hormon im Blut erhöht | 429 | 25 (5,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 24 (5,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 429 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 44 (10,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | 429 | 19 (4,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 19 (4,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Lymphozytenzahl vermindert | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Blutdruck erhöht | 429 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| *International Normalised Ratio* erhöht | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 429 | 226 (52,7) | 203 (47,3) | 43,1 [29,4; 56,9] | 425 | 213 (50,1) | 208 (48,9) | 35,6 [23,1; 66,0] | 0,89 [0,74; 1,07] | 0,221 |
| Appetit vermindert | 429 | 138 (32,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 130 (30,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperglykämie | 429 | 35 (8,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperkaliämie | 429 | 34 (7,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypophosphatämie | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 38 (8,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hyponatriämie | 429 | 24 (5,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 22 (5,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dehydrierung | 429 | 26 (6,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 17 (4,0) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypokaliämie | 429 | 27 (6,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 16 (3,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperkalziämie | 429 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypoalbumin-ämie | 429 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperurikämie | 429 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypernatriämie | 429 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypokalziämie | 429 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypomagne-siämie | 429 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 429 | 234 (54,5) | 195 (45,5) | 40,9 [31,6; 50,9] | 425 | 173 (40,7) | 252 (59,3) | 78,6 [47,3; N.A.] | 1,30 [1,07; 1,59] | 0,008 |
| Rückenschmerzen | 429 | 63 (14,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 52 (12,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Arthralgie | 429 | 82 (19,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 28 (6,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Schmerz in Extremität | 429 | 61 (14,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 49 (11,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Myalgie | 429 | 41 (9,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 19 (4,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 429 | 31 (7,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 19 (4,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Muskelspasmen | 429 | 21 (4,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Flanken-schmerz | 429 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Knochen-schmerzen | 429 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Nacken-schmerzen | 429 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Muskuläre Schwäche | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 4 (0,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 429 | 14 (3,3) | 415 (96,7) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 425 | 18 (4,2) | 407 (95,8) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 0,65<br>[0,32; 1,32] | 0,232 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 429 | 196 (45,7) | 233 (54,3) | 75,9<br>[47,3; N.A.] | 425 | 233 (54,8) | 192 (45,2) | 19,1<br>[11,7; 38,1] | 0,63<br>[0,52; 0,77] | < 0,001 |
| Dysgeusie | 429 | 52 (12,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 133 (31,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Kopfschmerz | 429 | 74 (17,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 72 (16,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Schwindel-gefühl | 429 | 23 (5,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 28 (6,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Parästhesie | 429 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Psychiatrische Erkrankungen | 429 | 85 (19,8) | 344 (80,2) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 425 | 76 (17,9) | 349 (82,1) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 1,01<br>[0,74; 1,37] | 0,972 |
| Schlaflosigkeit | 429 | 40 (9,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 43 (10,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Depression | 429 | 17 (4,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 16 (3,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Angst | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 429 | 150 (35,0) | 279 (65,0) | N.A.<br>[92,1; N.A.] | 425 | 103 (24,2) | 322 (75,8) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 1,37<br>[1,07; 1,76] | 0,013 |
| Proteinurie | 429 | 81 (18,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 55 (12,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hämaturie | 429 | 26 (6,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 24 (5,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Akute Nieren-schädigung | 429 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Nierenversagen | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse | 429 | 30 (7,0) | 399 (93,0) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 425 | 21 (4,9) | 404 (95,1) | N.A.<br>[N.A.; N.A.] | 1,27<br>[0,72; 2,21] | 0,409 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 429 | 258 (60,1) | 171 (39,9) | 27,7<br>[20,4; 38,1] | 425 | 177 (41,6) | 248 (58,3) | 89,9<br>[59,3; N.A.] | 1,58<br>[1,30; 1,91] | < 0,001 |
| Husten | 429 | 97 (22,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 64 (15,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dysphonie | 429 | 114 (26,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dyspnoe | 429 | 73 (17,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 48 (11,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Epistaxis | 429 | 27 (6,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 40 (9,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Schmerzen im Oropharynx | 429 | 30 (7,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Nasen-verstopfung | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 429 | 248 (57,8) | 181 (42,2) | 25,0 [16,3; 36,3] | 425 | 281 (66,1) | 144 (33,9) | 9,7 [88,1; 11,1] | 0,68 [0,58; 0,81] | < 0,001 |
| Palmar-plantares Erythodys-ästhesie-syndrom | 429 | 123 (28,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 172 (40,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Ausschlag | 429 | 68 (15,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 48 (11,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Pruritus | 429 | 70 (16,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 25 (5,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Trockene Haut | 429 | 32 (7,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 41 (9,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Alopezie | 429 | 19 (4,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 18 (4,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Ausschlag makulo-papulös | 429 | 22 (5,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erythrem | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Änderung der Haarfarbe | 429 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hautfarbe gelb | 429 | 0 | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperhidrosis | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Exfoliation der Haut | 429 | 5 (1,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Gefäß-erkrankungen | 429 | 218 (50,8) | 211 (49,2) | 51,3 [23,4; 81,9] | 425 | 218 (51,3) | 207 (48,7) | 23,1 [12,1; 75,0] | 0,92 [0,76; 1,11] | 0,382 |
| Hypertonie | 429 | 197 (45,9) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 194 (45,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypotonie | 429 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 7 (1,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Quelle: [27]<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis<br>(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier.<br>(2) Cox-Modell mit Behandlung als Kovariate.<br>(3) 2-seitiger p-Wert (Wald Test). | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-127: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 429 | 7 (1,6) | 422 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 83 (19,5) | 342 (80,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,07 [0,03; 0,15] | < 0,001 |
| Neutropenie | 429 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 29 (6,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Anämie | 429 | 3 (0,7 | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 25 (5,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thrombozyto-penie | 429 | 0 | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 25 (5,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Herzerkran-kungen | 429 | 22 (5,1) | 407 (94,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 15 (3,5) | 410 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,29 [0,67; 2,49] | 0,447 |
| Endokrine Erkrankungen | 429 | 16 (3,7) | 413 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 1 (0,2) | 424 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 13,88 [1,84; 104,64] | 0,011 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 429 | 75 (17,5) | 354 (82,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 64 (15,1) | 361 (84,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,99 [0,71; 1,39] | 0,964 |
| Diarrhö | 429 | 49 (11,4) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 22 (5,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 429 | 41 (9,6) | 388 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 58 (13,6) | 367 (86,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,60 [0,40; 0,89] | 0,012 |
| Ermüdung | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 28 (6,6) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Asthenie | 429 | 11 (2,6) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 429 | 29 (6,8) | 400 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 13 (3,1) | 412 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,05 [1,06; 3,94] | 0,032 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 429 | 37 (8,6) | 392 (91,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 50 (11,8) | 375 (88,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,62 [0,40; 0,95] | 0,027 |
| Pneumonie | 429 | 5 (1,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Untersuchungen | 429 | 105 (24,5) | 324 (75,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 86 (20,2) | 339 (79,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,06 [0,80; 1,41] | 0,690 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 429 | 57 (13,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 429 | 30 (7,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 10 (2,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 429 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 31 (7,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Neutrophilen-zahl verringert | 429 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 30 (7,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gewicht erniedrigt | 429 | 20 (4,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 1 (0,2) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 429 | 0 | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 429 | 71 (16,6) | 358 (83,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 60 (14,1) | 365 (85,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,03 [0,73; 1,46] | 0,859 |
| Hyponatriämie | 429 | 12 (2,8) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Dehydrierung | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 8 (1,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hypophosphat-ämie | 429 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 15 (3,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Appetit vermindert | 429 | 13 (3,0) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 3 (0,7) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperkaliämie | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 4 (0,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Hyperglykämie | 429 | 10 (2,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 2 (0,5) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 429 | 27 (6,3) | 402 (93,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 21 (4,9) | 404 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,12 [0,63; 1,98] | 0,702 |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 429 | 4 (0,9) | 425 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 10 (2,4) | 415 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,34 [0,11; 1,09] | 0,069 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 429 | 32 (7,5) | 397 (92,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 16 (3,8) | 409 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,04 [1,13;3,68] | 0,018 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 429 | 35 (8,2) | 394 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 16 (3,8) | 409 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,74 [0,95; 3,17] | 0,072 |
| Proteinurie | 429 | 14 (3,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 6 (1,4) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 429 | 29 (6,8) | 400 (93,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 21 (4,9) | 404 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,19 [0,68; 2,09] | 0,539 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 429 | 35 (8,2) | | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 25 (5,9) | | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,18 [0,71; 1,97] | 0,530 |
| Palmar-plantares Erythodys-ästhesie-syndrom | 429 | 22 (5,1) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 17 (4,0) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Gefäß-erkrankungen | 429 | 107 (24,9) | | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 86 (20,2) | | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,18 [0,88; 1,56] | 0,266 |
| Hypertonie | 429 | 100 (23,3) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 82 (19,3) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |

Quelle: [27]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier.

(2) Cox-Modell mit Behandlung als Kovariate.

(3) 2-seitiger p-Wert (Wald Test).

Tabelle 4-128: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| **SUE bis 90 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 429 | 3 (0,7) | 426 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 11 (2,6) | 414 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,24 [0,07; 0,86] | 0,028 |
| Herzerkran-kungen | 429 | 21 (4,9) | 408 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 14 (3,3) | 411 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,35 [0,69; 2,66] | 0,381 |
| Endokrine Erkrankungen | 429 | 13 (3,0) | 416 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 2 (0,5) | 423 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,79 [1,31; 25,70] | 0,021 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltr akts | 429 | 34 (7,9) | 395 (92,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 28 (6,6) | 397 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,07 [0,65; 1,76] | 0,795 |
| Diarrhö | 429 | 16 (3,7) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 4 (0,9) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 429 | 16 (3,7) | 413 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 16 (3,8) | 409 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,90 [0,45; 1,81] | 0,777 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 429 | 20 (4,7) | 409 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 8 (1,9) | 417 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,33 [1,03; 5,30] | 0,043 |

| **SUE bis 90 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Pembrolizumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 429 | 31 (7,2) | 398 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 40 (9,4) | 385 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,66 [0,41; 1,06] | 0,086 |
| Pneumonie | 429 | 5 (1,2) | *k. A.* | *k. A.* | 425 | 13 (3,1) | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* | *k. A.* |
| Untersuchungen | 429 | 13 (3,0) | 416 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 4 (0,9) | 421 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,11 [1,01; 9,54] | 0,047 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 429 | 25 (5,8) | 404 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 17 (4,0) | 408 (96) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,32 [0,71; 2,45] | 0,374 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 429 | 13 (3,0) | 416 (97,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 5 (1,2) | 420 (98,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,38 [0,85; 6,69] | 0,100 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 429 | 20 (4,7) | 409 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 11 (2,6) | 413 (97,4) | N.A. [105,1; N.A.] | 1,66 [0,80; 3,47] | 0,177 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 429 | 21 (4,9) | 408 (95,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 7 (1,6) | 418 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,80 [1,19; 6,58] | 0,019 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 429 | 24 (5,6) | 405 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 425 | 15 (3,5) | 410 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,42 [0,74; 2,70] | 0,292 |

| SUE bis 90 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Pembrolizumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Quelle: [27]<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis<br>(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier.<br>(2) Cox-Modell mit Behandlung als Kovariate.<br>(3) 2-seitiger p-Wert (Wald Test). | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-129: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus KEYNOTE-426 – RCT für indirekte Vergleiche

| Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende<br>SOC, n (%)<br>PT, n (%) | Patienten mit jeglichem Risikoprofil | |
|---|---|---|
| | Pembrolizumab+Axitinib<br>N = 429 | Sunitinib<br>N = 425 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | 14 (3,3) | 6 (1,4) |
| Diarrhö | 5 (1,2) | 1 (0,2) |
| Kolitis | 2 (0,5) | 0 |
| Magenblutung | 0 | 2 (0,5) |
| Übelkeit | 2 (0,5) | 0 |
| Erbrechen | 2 (0,5) | 0 |
| Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Bauchdeckenhämatom | 1 (0,2) | 0 |
| Autoimmune Pankreatitis | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| Duodenalperforation | 1 (0,2) | 0 |
| Dyspepsie | 1 (0,2) | 0 |
| Dysphagie | 1 (0,2) | 0 |
| Enterocolitis | 1 (0,2) | 0 |
| Haemorrhagische Enterokolitis | 1 (0,2) | 0 |
| Gastrointestinalblutung | 0 | 1 (0,2) |
| Gastrointestinale Perforation | 1 (0,2) | 0 |
| Mundschmerzen | 1 (0,2) | 0 |
| Pankreatitis | 0 | 1 (0,2) |
| **Untersuchungen** | 39 (9,1) | 2 (0,5) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 31 (7,2) | 1 (0,2) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 19 (4,4) | 1 (0,2) |
| Gewicht reduziert | 3 (0,7) | 1 (0,2) |
| Leberfunktionstest erhöht | 2 (0,5) | 0 |
| Unkonjugiertes Bilirubin im Blut erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Leberenzyme erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Transaminasen erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | 4 (0,9) | 7 (1,6) |
| Pneumonie | 0 | 3 (0,7) |
| Sepsis | 0 | 2 (0,5) |
| Extrapulmonare Tuberkulose | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| Fournier's Gangrän | 1 (0,2) | 0 |
| Orale Candidiasis | 1 (0,2) | 0 |
| Peritonitis | 0 | 1 (0,2) |
| Sinusitis | 1 (0,2) | 0 |
| Harnwegsinfektion | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 13 (3,0) | 3 (0,7) |
| Pneumonitis | 5 (1,2) | 0 |
| Lungenembolie | 4 (0,9) | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Hämoptoe | 0 | 1 (0,2) |
| Interstistielle Lungenerkrankung | 1 (0,2) | 0 |
| Pleuraerguss | 1 (0,2) | 0 |
| Pulmonalarterienthrombose | 1 (0,2) | 0 |
| Lungenblutung | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | 13 (3,0) | 4 (0,9) |
| Proteinurie | 3 (0,7) | 2 (0,5) |
| Akute Nierenschädigung | 3 (0,7) | 0 |
| Nephritis | 2 (0,5) | 0 |
| Nierenversagen | 2 (0,5) | 0 |
| Hämaturie | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Toxische Nephropathie | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| Nephrotisches Syndrom | 0 | 1 (0,2) |
| Nierenkolik | 1 (0,2) | 0 |
| Tubulo-interstistielle Nephritis | 1 (0,2) | 0 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | 21 (4,) | 2 (0,5) |
| Leberfunktion anormal | 6 (1,4) | 0 |
| Hepatitis | 4 (0,9) | 0 |
| Hepatotoxizität | 4 (0,9) | 0 |
| Hepatozelluläre Schädigung | 3 (0,7) | 0 |
| Autoimmune Hepatitis | 2 (0,5) | 0 |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden | 1 (0,2) | 0 |
| Hepatitis fulminant verlaufend | 0 | 1 (0,2) |
| Hyperbilirubinämie | 0 | 1 (0,2) |
| Immunvermittelte Hepatitis | 1 (0,2) | 0 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | 7 (1,6) | 2 (0,5) |
| Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom | 3 (0,7) | 1 (0,2) |
| Dermatitis | 1 (0,2) | 0 |
| Dermatitis bullös | 1 (0,2) | 0 |
| Medikamentenausschlag | 1 (0,2) | 0 |
| Psoriasis | 1 (0,2) | 0 |
| Hautfissuren | 0 | 1 (0,2) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| **Herzerkrankungen** | 14 (3,3) | 8 (1,9) |
| Akuter Myokardinfarkt | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Herzstillstand | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Myokardinfarkt | 3 (0,7) | 0 |
| Myokarditis | 2 (0,5) | 0 |
| Instabile Angina | 1 (0,2) | 0 |
| Vorhofflimmern | 1 (0,2) | 0 |
| Herzinsuffizienz | 0 | 1 (0,2) |
| Akute Herzinsuffizienz | 1 (0,2) | 0 |
| Chronische Herzinsuffizienz | 0 | 1 (0,2) |
| Stauungsinsuffizienz | 0 | 1 (0,2) |
| Herzventrikelthrombose | 1 (0,2) | 0 |
| Koronaraterienverschluss | 1 (0,2) | 0 |
| Koronaraterienstenose | 0 (0,0) | 1 (0,2) |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | 9 (2,1) | 13 (3,1) |
| Ermüdung | 4 (0,9) | 4 (0,9) |
| Asthenie | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Ödem peripher | 1 (0,2) | 2 (0,5) |
| Schleimhautentzündung | 0 | 2 (0,5) |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands | 1 (0,2) | 1 (0,2) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| Tod | 0 | 1 (0,2) |
| Fieber | 0 | 1 (0,2) |
| Plötzlicher Herztod | 1 (0,2) | 0 |
| Plötzlicher Tod | 0 | 1 (0,2) |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | 7 (1,6) | 0 |
| Arthritis | 3 (0,7) | 0 |
| Arthralgie | 1 (0,2) | 0 |
| Rückenschmerzen | 1 (0,2) | 0 |
| Myalgie | 1 (0,2) | 0 |
| Myositis | 1 (0,2) | 0 |
| Polymyalgia rheumatica | 1 (0,2) | 0 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | 10 (2,3) | 7 (1,6) |
| Apoplektischer Insult | 4 (0,9) | 2 (0,5) |
| Myasthenia gravis | 4 (0,9) | 0 |
| Hirninfarkt | 2 (0,5) | 1 (0,2) |
| Kleinhirninfarkt | 0 | 1 (0,2) |
| Hirnblutung | 0 | 1 (0,2) |
| Intrakranielle Blutung | 0 | 1 (0,2) |
| Hydrocephalus | 0 | 1 (0,2) |
| **Endokrine Erkrankungen** | 2 (0,5) | 0 |
| Endokrine Erkrankung | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| Hypothyreose | 1 (0,2) | 0 |
| **Gefäßerkrankungen** | 4 (0,9) | 1 (0,2) |
| Arterienstenose | 1 (0,2) | 0 |
| Hypertonie | 1 (0,2) | 0 |
| Orthostasesyndrom | 1 (0,2) | 0 |
| Peripherer arterieller Verschluss | 1 (0,2) | 0 |
| Schock | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | 1 (0,2) | 3 (0,7) |
| Neutropenie | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Thrombozytopenie | 0 | 1 (0,2) |
| Thrombozytopenische Purpura | 0 | 1 (0,2) |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | 1 (0,2) | 0 |
| Multiple Frakturen | 1 (0,2) | 0 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | 8 (1,9) | 5 (1,2) |
| Hyponatriämie | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Appetit vermindert | 3 (0,7) | 1 (0,2) |
| Diabetes mellitus | 1 (0,2) | 0 |
| Diabetische Ketoacidose | 1 (0,2) | 0 |
| Elektrolytungleichgewicht | 0 | 1 (0,2) |
| Hyperglykämie | 1 (0,2) | 0 |
| Hypertriglyzeridämie | 0 | 1 (0,2) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit jeglichem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab+Axitinib**<br>**N = 429** | **Sunitinib**<br>**N = 425** |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | 1 (0,2) | 3 (0,7) |
| Mentale Erschöpfung | 0 | 2 (0,5) |
| Verwirrtheitszustand | 1 (0,2) | 0 |
| Suizidversuch | 0 | 1 (0,2) |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)** | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Endometriumkarzinom | 1 (0,2) | 0 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 0 | 1 (0,2) |
| **Augenerkrankungen** | 3 (0,7) | 0 |
| Netzhautvenenverschluss | 2 (0,5) | 0 |
| Okuläre Hyperämie | 1 (0,2) | 0 |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | 0 | 1 (0,2) |
| Hypersensitivität | 0 | 1 (0,2) |

Quelle: [27]
PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

*Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214*

Tabelle 4-130: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| **Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 423 | 314 (74,2) | 109 (25,8) | 1,91 [1,41; 2,53] | 416 | 354 (85,1) | 62 (14,9) | 0,62 [0,53; 0,69] | 0,641 [0,550; 0,747] | < 0,0001 |
| Ermüdung | 423 | 182 (43,0) | 241 (57,0) | N.A. [12,48; N.A.] | 416 | 210 (50,5) | 206 (49,5) | 7,43 [3,71; N.A.] | 0,761 [0,624; 0,929] | 0,0071 |
| Fieber | 423 | 117 (27,7) | 306 (72,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 68 (16,3) | 348 (83,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,715 [1,271; 2,313] | 0,0003 |
| Asthenie | 423 | 73 (17,3) | 350 (82,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 74 (17,8) | 342 (82,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,935 [0,676; 1,292] | 0,6816 |
| Ödem peripher | 423 | 64 (15,1) | 359 (84,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 48 (11,5) | 368 (88,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,286 [0,884; 1,871] | 0,1878 |
| Grippe-ähnliche Erkrankung | 423 | 37 (8,7) | 386 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,801 [1,045; 3,105] | 0,0316 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Schmerzen | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 35 (8,4) | 381 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,731 [0,444; 1,204] | 0,2163 |
| Schüttelfrost | 423 | 26 (6,1) | 397 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 29 (7,0) | 387 (93,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,850 [0,500; 1,445] | 0,5479 |
| Brustkorb-schmerz | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 25 (6,0) | 391 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,671 [0,366; 1,232] | 0,1950 |
| Schleimhaut-entzündung | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 118 (28,4) | 298 (71,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,125 [0,076; 0,205] | < 0,0001 |
| Generelle Ver-schlechterung des physischen Gesundheits-status | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,940 [0,407; 2,171] | 0,8852 |
| Unwohlsein | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,365 [0,169; 0,790] | 0,0077 |
| Ödem | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,288 [0,115; 0,717] | 0,0044 |
| Gesichtsödem | 423 | 3 (0,7) | 420 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,261 [0,073; 0,937] | 0,0266 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 423 | 307 (72,6) | 116 (27,4) | 2,37 [1,87; 2,79] | 416 | 358 (86,1) | 58 (13,9) | 0,57 [0,49; 0,66] | 0,535 [0,458; 0,625] | < 0,0001 |
| Diarrhö | 423 | 157 (37,1) | 266 (62,9) | N.A. [21,75; N.A.] | 416 | 226 (54,3) | 190 (45,7) | 6,51 [4,86; 9,07] | 0,551 [0,448; 0,677] | < 0,0001 |
| Übelkeit | 423 | 131 (31,0) | 292 (69,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 168 (40,4) | 248 (59,6) | N.A. [15,31; N.A.] | 0,677 [0,539; 0,851] | 0,0008 |
| Erbrechen | 423 | 89 (21,0) | 334 (79,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 123 (29,6) | 293 (70,4) | N.A. [22,31; N.A.] | 0,646 [0,491; 0,849] | 0,0016 |
| Obstipation | 423 | 74 (17,5) | 349 (82,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 78 (18,8) | 338 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,884 [0,643; 1,215] | 0,4473 |
| Abdominal-schmerz | 423 | 57 (13,5) | 366 (86,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 69 (16,6) | 347 (83,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,763 [0,536; 1,084] | 0,1293 |
| Stomatitis | 423 | 26 (6,1) | 397 (93,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 107 (25,7) | 309 (74,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,202 [0,131; 0,310] | < 0,0001 |
| Schmerzen Oberbauch | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 27 (6,5) | 389 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,683 [0,385; 1,212] | 0,1896 |
| Mundtrocken-heit | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,876 [0,485; 1,584] | 0,6622 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Dyspepsie | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 77 (18,5) | 339 (81,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,215 [0,130; 0,355] | < 0,0001 |
| Dysphagie | 423 | 13 (3,1) | 410 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,515 [0,627; 3,663] | 0,3528 |
| Bauch aufgetrieben | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 21 (5,0) | 395 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,503 [0,243; 1,044] | 0,0601 |
| Colitis | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,515 [0,980; 12,607] | 0,0396 |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 40 (9,6) | 376 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,230 [0,115; 0,460] | < 0,0001 |
| Hämorrhoiden | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,394 [0,181; 0,855] | 0,0146 |
| Gastritis | 423 | 7 (1,7) | 416 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,445 [0,179; 1,103] | 0,0725 |
| Abdominale Beschwerden | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,346 [0,135; 0,887] | 0,0207 |
| Rektalblutung | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,353 [0,138; 0,903] | 0,0232 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Flatulenz | 423 | 5 (1,2) | 418 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,284 [0,104; 0,777] | 0,0089 |
| Zahnschmerzen | 423 | 4 (0,9) | 419 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,175 [0,060; 0,514] | 0,0003 |
| Orale Dysästhesie | 423 | 3 (0,7) | 420 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,201 [0,058; 0,701] | 0,0052 |
| Anal-entzündung | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 15 (3,6) | 401 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,127 [0,029; 0,557] | 0,0012 |
| Mund-schmerzen | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 28 (6,7) | 388 (93,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,066 [0,016; 0,277] | < 0,0001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 423 | 261 (61,7) | 162 (38,3) | 3,25 [2,23; 4,60] | 416 | 297 (71,4) | 119 (28,6) | 1,71 [1,12; 2,14] | 0,731 [0,618; 0,863] | 0,0002 |
| Pruritus | 423 | 146 (34,5) | 277 (65,5) | N.A. [21,88; N.A.] | 416 | 49 (11,8) | 367 (88,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,375 [2,441; 4,666] | < 0,0001 |
| Ausschlag | 423 | 103 (24,3) | 320 (75,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 68 (16,3) | 348 (83,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,578 [1,162; 2,144] | 0,0033 |
| Trockene Haut | 423 | 43 (10,2) | 380 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 39 (9,4) | 377 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,043 [0,676; 1,609] | 0,8491 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Ausschlag makulo-papulös | 423 | 43 (10,2) | 380 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 21 (5,0) | 395 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,997 [1,184; 3,367] | 0,0081 |
| Erythem | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,036 [0,884; 4,692] | 0,0882 |
| Palmar-plantares Erythodys-ästhesie-syndrom | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 172 (41,3) | 244 (58,7) | 16,85 [11,20; N.A.] | 0,047 [0,026; 0,085] | < 0,0001 |
| Nachtschweiß | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,884 [0,390; 2,005] | 0,7678 |
| Hyperhidrosis | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 7 (1,7) | 409 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,370 [0,521; 3,603] | 0,5211 |
| Alopezie | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,094 [0,022; 0,404] | < 0,0001 |
| Hyperkeratose | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,128 [0,029; 0,563] | 0,0013 |
| Hautverfärbung | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 19 (4,6) | 397 (95,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,096 [0,022; 0,415] | < 0,0001 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Änderung der Haarfarbe | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 26 (6,3) | 390 (93,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,036 [0,005; 0,266] | < 0,0001 |
| Exfoliation der Haut | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,096 [0,012; 0,752] | 0,0055 |
| Hauthypo-pigmentierung | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,068 [0,009; 0,518] | 0,0006 |
| Hautfarbe gelb | 423 | 0 | 423 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 35 (8,4) | 381 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 423 | 227 (53,7) | 196 (46,3) | 7,06 [5,36; 9,26] | 416 | 207 (49,8) | 209 (50,2) | 9,23 [6,74; 11,27] | 1,072 [0,888; 1,295] | 0,4737 |
| Arthralgie | 423 | 96 (22,7) | 327 (77,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 60 (14,4) | 356 (85,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,595 [1,155; 2,202] | 0,0043 |
| Rücken-schmerzen | 423 | 65 (15,4) | 358 (84,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 72 (17,3) | 344 (82,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,834 [0,596; 1,167] | 0,2903 |
| Myalgie | 423 | 54 (12,8) | 369 (87,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 27 (6,5) | 389 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,940 [1,222; 3,081] | 0,0042 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Schmerz in Extremität | 423 | 49 (11,6) | 374 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 58 (13,9) | 358 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,775 [0,529; 1,134] | 0,1879 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 423 | 29 (6,9) | 394 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 30 (7,2) | 386 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,881 [0,528; 1,470] | 0,6277 |
| Muskel-spasmen | 423 | 25 (5,9) | 398 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 21 (5,0) | 395 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,126 [0,629; 2,014] | 0,6888 |
| Muskuläre Schwäche | 423 | 20 (4,7) | 403 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 21 (5,0) | 395 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,881 [0,477; 1,629] | 0,6861 |
| Nacken-schmerzen | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 15 (3,6) | 401 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,872 [0,420; 1,809] | 0,7128 |
| Knochen-schmerzen | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 4 (1,0) | 412 (99,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,665 [0,856; 8,297] | 0,0786 |
| Flanken-schmerz | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 18 (4,3) | 398 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,571 [0,269; 1,210] | 0,1383 |
| Brustschmer-zen die Skelett-muskulatur betreffend | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,662 [0,283; 1,550] | 0,3383 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 423 | 226 (53,4) | 197 (46,6) | 8,84 [7,13; 11,20] | 416 | 178 (42,8) | 238 (57,2) | 14,03 [10,18; 16,79] | 1,249 [1,026; 1,520] | 0,0264 |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 423 | 35 (8,3) | 388 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 15 (3,6) | 401 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,171 [1,185; 3,978] | 0,0101 |
| Harnwegs-infektion | 423 | 32 (7,6) | 391 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,536 [0,878; 2,688] | 0,1298 |
| Pneumonie | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,064 [1,068; 3,990] | 0,0276 |
| Infektion der oberen Atemwege | 423 | 24 (5,7) | 399 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 25 (6,0) | 391 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,868 [0,495; 1,523] | 0,6228 |
| Bronchitis | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,327 [0,673; 2,616] | 0,4119 |
| Grippe | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,543 [1,000; 6,467] | 0,0422 |
| Rhinitis | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 7 (1,7) | 409 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,138 [0,878; 5,203] | 0,0864 |
| Sinusitis | 423 | 13 (3,1) | 410 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 9 (2,2) | 407 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,352 [0,577; 3,165] | 0,4857 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Konjunktivitis | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,919 [0,720; 5,118] | 0,1847 |
| Infektion der unteren Atemwege | 423 | 7 (1,7) | 416 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,651 [0,248; 1,713] | 0,3814 |
| Zahninfektion | 423 | 3 (0,7) | 420 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,247 [0,069; 0,889] | 0,0206 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 423 | 222 (52,5) | 201 (47,5) | 8,48 [5,49; 13,90] | 416 | 209 (50,2) | 207 (49,8) | 7,85 [6,18; 14,88] | 0,979 [0,811; 1,183] | 0,8321 |
| Appetit vermindert | 423 | 95 (22,5) | 328 (77,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 128 (30,8) | 288 (69,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,676 [0,518; 0,882] | 0,0036 |
| Hyperglykämie | 423 | 46 (10,9) | 377 (89,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 18 (4,3) | 398 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,490 [1,443; 4,297] | 0,0007 |
| Hyponatriämie | 423 | 35 (8,3) | 388 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 28 (6,7) | 388 (93,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,222 [0,743; 2,008] | 0,4288 |
| Hyperkaliämie | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,359 [0,786; 2,347] | 0,2701 |
| Dehydrierung | 423 | 24 (5,7) | 399 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,964 [0,543; 1,710] | 0,8999 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hyperkalzämie | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,279 [0,667; 2,453] | 0,4572 |
| Hypoglykämie | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 4 (1,0) | 412 (99,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,789 [1,266; 11,339] | 0,0104 |
| Hypo-magnesiämie | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,665 [0,351; 1,259] | 0,2069 |
| Hypokaliämie | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,029 [0,496; 2,134] | 0,9394 |
| Hypophosphat-ämie | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 19 (4,6) | 397 (95,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,709 [0,360; 1,399] | 0,3189 |
| Hypoalbumin-ämie | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 18 (4,3) | 398 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,628 [0,302; 1,304] | 0,2078 |
| Hypokalzämie | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,940 [0,407; 2,170] | 0,8848 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 423 | 220 (52,0) | 203 (48,0) | 9,23 [5,65; 12,58] | 416 | 223 (53,6) | 193 (46,4) | 7,85 [5,49; 12,12] | 0,925 [0,767; 1,114] | 0,4099 |
| Husten | 423 | 105 (24,8) | 318 (75,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 99 (23,8) | 317 (76,2) | N.A. [25,66; N.A.] | 1,024 [0,778; 1,348] | 0,8648 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Dyspnoe | 423 | 87 (20,6) | 336 (79,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 73 (17,5) | 343 (82,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,176 [0,861; 1,606] | 0,3069 |
| Pneumonitis | 423 | 29 (6,9) | 394 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 4 (1,0) | 412 (99,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 7,200 [2,530; 20,485] | < 0,0001 |
| Pleuraerguss | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,307 [0,682; 2,505] | 0,4192 |
| Schmerzen im Oropharynx | 423 | 20 (4,7) | 403 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 28 (6,7) | 388 (93,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,632 [0,356; 1,125] | 0,1156 |
| Dysphonie | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 27 (6,5) | 389 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,656 [0,364; 1,180] | 0,1562 |
| Nasen-verstopfung | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,294 [0,611; 2,737] | 0,4995 |
| Allergische Rhinitis | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,459 [0,529; 4,029] | 0,4630 |
| Epistaxis | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 54 (13,0) | 362 (87,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,136 [0,067; 0,275] | < 0,0001 |
| Hämoptoe | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,673 [0,282; 1,604] | 0,3683 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Belastungs-dyspnoe | 423 | 5 (1,2) | 418 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,301 [0,110; 0,821] | 0,0129 |
| Untersuchungen | 423 | 214 (50,6) | 209 (49,4) | 8,97 [4,67; 18,07] | 416 | 205 (49,3) | 211 (50,7) | 10,55 [6,24; 15,51] | 0,964 [0,796; 1,168] | 0,7224 |
| Lipase erhöht | 423 | 71 (16,8) | 352 (83,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 49 (11,8) | 367 (88,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,379 [0,958; 1,985] | 0,0799 |
| Amylase erhöht | 423 | 61 (14,4) | 362 (85,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 34 (8,2) | 382 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,758 [1,155; 2,675] | 0,0074 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 423 | 57 (13,5) | 366 (86,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 35 (8,4) | 381 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,594 [1,046; 2,430] | 0,0286 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 423 | 55 (13,0) | 368 (87,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 37 (8,9) | 379 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,464 [0,965; 2,221] | 0,0716 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 423 | 55 (13,0) | 368 (87,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 39 (9,4) | 377 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,328 [0,880; 2,002] | 0,1752 |
| Gewicht erniedrigt | 423 | 40 (9,5) | 383 (90,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 37 (8,9) | 379 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,042 [0,666; 1,630] | 0,8579 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,225 [0,700; 2,142] | 0,4768 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gewicht erhöht | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,795 [0,760; 4,238] | 0,1761 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 423 | 13 (3,1) | 410 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 18 (4,3) | 398 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,689 [0,337; 1,407] | 0,3041 |
| Transaminasen erhöht | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,870 [1,091; 13,728] | 0,0240 |
| Gamma-Gluamyltrans-ferase erhöht | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,889 [0,392; 2,016] | 0,7782 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,362 [0,167; 0,782] | 0,0071 |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 58 (13,9) | 358 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,136 [0,067; 0,275] | < 0,0001 |
| Lymphozyten-zahl vermindert | 423 | 7 (1,7) | 416 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,425 [0,175; 1,032] | 0,0515 |
| Neutrophilen-zahl vermindert | 423 | 7 (1,7) | 416 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 29 (7,0) | 387 (93,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,218 [0,095; 0,498] | < 0,0001 |
| Laktatdehydro-genase im Blut erhöht | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 15 (3,6) | 401 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,369 [0,143; 0,953] | 0,0319 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 34 (8,2) | 382 (91,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,167 [0,070; 0,397] | < 0,0001 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 423 | 189 (44,7) | 234 (55,3) | 17,45 [10,09; N.A.] | 416 | 239 (57,5) | 177 (42,5) | 3,71 [2,30; 6,90] | 0,600 [0,495; 0,727] | < 0,0001 |
| Kopfschmerz | 423 | 74 (17,5) | 349 (82,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 93 (22,4) | 323 (77,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,735 [0,542; 0,998] | 0,0478 |
| Schwindel-gefühl | 423 | 48 (11,3) | 375 (88,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 47 (11,3) | 369 (88,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,937 [0,626; 1,402] | 0,7508 |
| Dysgeusie | 423 | 30 (7,1) | 393 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 134 (32,2) | 282 (67,8) | N.A. [24,11; N.A.] | 0,180 [0,121; 0,267] | < 0,0001 |
| Parästhesie | 423 | 25 (5,9) | 398 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,150 [0,637; 2,075] | 0,6427 |
| Tremor | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 4 (1,0) | 412 (99,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,853 [0,919; 8,854] | 0,0577 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,030 [0,704; 5,851] | 0,1807 |
| Lethargie | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,793 [0,329; 1,915] | 0,6058 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Endokrine Erkrankungen | 423 | 146 (34,5) | 277 (65,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 114 (27,4) | 302 (72,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,300 [1,017; 1,661] | 0,0348 |
| Hypothyreose | 423 | 81 (19,1) | 342 (80,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 109 (26,2) | 307 (73,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,674 [0,505; 0,898] | 0,0070 |
| Hyperthyreose | 423 | 49 (11,6) | 374 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,909 [2,120; 7,205] | < 0,0001 |
| Nebennieren-insuffizienz | 423 | 27 (6,4) | 396 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Hypophysitis | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | < 0,0001 |
| Thyreoiditis | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0005 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 423 | 94 (22,2) | 329 (77,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 66 (15,9) | 350 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,409 [1,028; 1,931] | 0,0323 |
| Schlaflosigkeit | 423 | 49 (11,6) | 374 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 28 (6,7) | 388 (93,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,686 [1,059; 2,684] | 0,0261 |
| Angst | 423 | 25 (5,9) | 398 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 17 (4,1) | 399 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,411 [0,762; 2,615] | 0,2712 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Depression | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 17 (4,1) | 399 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,048 [0,544; 2,020] | 0,8877 |
| Verwirrtheits-zustand | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 16,891 [2,250; >99,999] | 0,0002 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 423 | 93 (22,0) | 330 (78,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 168 (40,4) | 248 (59,6) | N.A. [14,98; N.A.] | 0,460 [0,357; 0,594] | < 0,0001 |
| Anämie | 423 | 72 (17,0) | 351 (83,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 103 (24,8) | 313 (75,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,642 [0,475; 0,869] | 0,0038 |
| Thrombozyto-penie | 423 | 8 (1,9) | 415 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 74 (17,8) | 342 (82,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,094 [0,045; 0,196] | < 0,0001 |
| Neutropenie | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 46 (11,1) | 370 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,113 [0,048; 0,265] | < 0,0001 |
| Leukopenie | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,043 [0,006; 0,322] | < 0,0001 |
| Gefäß-erkrankungen | 423 | 91 (21,5) | 332 (78,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 193 (46,4) | 223 (53,6) | 12,48 [6,47; 19,65] | 0,344 [0,267; 0,442] | < 0,0001 |
| Hypertonie | 423 | 43 (10,2) | 380 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 168 (40,4) | 248 (59,6) | 18,30 [12,48; N.A.] | 0,186 [0,133; 0,261] | < 0,0001 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypotonie | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,281 [0,642; 2,557] | 0,4812 |
| Hitzewallung | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,945 [0,664; 5,697] | 0,2166 |
| Hämatom | 423 | 5 (1,2) | 418 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,449 [0,153; 1,317] | 0,1343 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 423 | 79 (18,7) | 344 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 78 (18,8) | 338 (81,3) | N.A. [27,63; N.A.] | 0,948 [0,693; 1,298] | 0,7393 |
| Akute Nieren-schädigung | 423 | 20 (4,7) | 403 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 19 (4,6) | 397 (95,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,014 [0,541; 1,902] | 0,9648 |
| Hämaturie | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,452 [0,220; 0,928] | 0,0263 |
| Augenerkran-kungen | 423 | 73 (17,3) | 350 (82,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 58 (13,9) | 358 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,176 [0,832; 1,661] | 0,3585 |
| Verschwom-mene Sicht | 423 | 23 (5,4) | 400 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,719 [1,513; 9,137] | 0,0021 |
| Trockenes Auge | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,586 [0,664; 3,789] | 0,2953 |

| **Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Tränen-sekretion verstärkt | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,867 [0,359; 2,092] | 0,7515 |
| Periorbital-ödem | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,122 [0,028; 0,530] | 0,0008 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 423 | 69 (16,3) | 354 (83,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 56 (13,5) | 360 (86,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,145 [0,804; 1,630] | 0,4557 |
| Sturz | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 9 (2,2) | 407 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,380 [0,596; 3,197] | 0,4509 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0008 |
| Kontusion | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,937 [0,389; 2,257] | 0,8844 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 423 | 59 (13,9) | 364 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 89 (21,4) | 327 (78,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,611 [0,440; 0,850] | 0,0031 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 423 | 39 (9,2) | 384 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 67 (16,1) | 349 (83,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,536 [0,360; 0,796] | 0,0017 |
| Herz-erkrankungen | 423 | 40 (9,5) | 383 (90,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 30 (7,2) | 386 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,276 [0,794; 2,050] | 0,3125 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 24 (5,8) | 392 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,108 [0,642; 1,912] | 0,7135 |
| Vertigo | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,927 [0,401; 2,143] | 0,8599 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 35 (8,4) | 381 (91,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,725 [0,440; 1,193] | 0,2034 |

| Jegliche UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | HR (2) [95 %-KI] | p-Wert (3) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 423 | 22 (5,2) | 401 (94,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,586 [0,798; 3,151] | 0,1843 |
| Hypersensitivi-tät | 423 | 8 (1,9) | 415 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,686 [0,276; 1,708] | 0,4153 |
| Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 39 (9,4) | 377 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,437 [0,252; 0,758] | 0,0024 |

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell
(3) Log-rank Test

Tabelle 4-131: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| **UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Untersuchungen | 423 | 96 (22,7) | 327 (77,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 84 (20,2) | 332 (79,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,046 [0,780; 1,401] | 0,7511 |
| Lipase erhöht | 423 | 43 (10,2) | 380 (89,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 31 (7,5) | 385 (92,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,285 [0,809; 2,040] | 0,2821 |
| Amylase erhöht | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 14 (3,4) | 402 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,131 [1,133; 4,008] | 0,0160 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,117 [1,552; 10,925] | 0,0020 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 7 (1,7) | 409 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,118 [0,864; 5,195] | 0,0932 |
| Neutrophilen-zahl vermindert | 423 | 3 (0,7) | 420 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 18 (4,3) | 398 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,157 [0,046; 0,531] | 0,0006 |
| Thrombozyten-zahl vermindert | 423 | 3 (0,7) | 420 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 30 (7,2) | 386 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,092 [0,028; 0,300] | < 0,0001 |

| UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 423 | 79 (18,7) | 344 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 55 (13,2) | 361 (86,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,385 [0,981; 1,955] | 0,0630 |
| Hyponatriämie | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,607 [0,805; 3,211] | 0,1747 |
| Hyperglykämie | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 4 (1,0) | 412 (99,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,648 [1,580; 13,673] | 0,0021 |
| Hyperkaliämie | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 7 (1,7) | 409 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,461 [0,566; 3,773] | 0,4309 |
| Hyperkalzämie | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,261 [0,897; 11,852] | 0,0572 |
| Dehydrierung | 423 | 8 (1,9) | 415 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,671 [0,269; 1,673] | 0,3893 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 423 | 57 (13,5) | 366 (86,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 36 (8,7) | 380 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,502 [0,989; 2,281] | 0,0547 |
| Pneumonie | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,685 [1,057; 6,817] | 0,0306 |

| UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 423 | 54 (12,8) | 369 (87,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 78 (18,8) | 338 (81,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,639 [0,452; 0,905] | 0,0110 |
| Diarrhö | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 24 (5,8) | 392 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,759 [0,415; 1,387] | 0,3685 |
| Erbrechen | 423 | 4 (0,9) | 419 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,359 [0,114; 1,127] | 0,0669 |
| Stomatitis | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,080 [0,010; 0,618] | 0,0018 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 423 | 52 (12,3) | 371 (87,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 84 (20,2) | 332 (79,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,556 [0,393; 0,787] | 0,0008 |
| Ermüdung | 423 | 27 (6,4) | 396 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 40 (9,6) | 376 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,629 [0,385; 1,025] | 0,0607 |
| Asthenie | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 15 (3,6) | 401 (96,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,645 [0,289; 1,436] | 0,2788 |
| Generelle Ver-schlechterung des physischen Gesundheits-zustands | 423 | 8 (1,9) | 415 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,767 [0,303; 1,944] | 0,5749 |

| UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Schleimhaut-entzündung | 423 | 0 | 423 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0007 |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 423 | 45 (10,6) | 378 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 70 (16,8) | 346 (83,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,600 [0,412; 0,873] | 0,0069 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 423 | 35 (8,3) | 388 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 64 (15,4) | 352 (84,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,506 [0,335; 0,765] | 0,0010 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 423 | 44 (10,4) | 379 (89,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 39 (9,4) | 377 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,080 [0,701; 1,663] | 0,7262 |
| Dyspnoe | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,213 [0,550; 2,675] | 0,6319 |
| Pleuraerguss | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,001 [0,434; 2,309] | 0,9987 |

| UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 423 | 37 (8,7) | 386 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 70 (16,8) | 346 (83,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,485 [0,326; 0,723] | 0,0003 |
| Anämie | 423 | 23 (5,4) | 400 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 36 (8,7) | 380 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,614 [0,364; 1,037] | 0,0653 |
| Neutropenie | 423 | 4 (0,9) | 419 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 21 (5,0) | 395 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,172 [0,059; 0,503] | 0,0003 |
| Thrombozyto-penie | 423 | 4 (0,9) | 419 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,186 [0,064; 0,544] | 0,0006 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 423 | 35 (8,3) | 388 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 27 (6,5) | 389 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,249 [0,756; 2,065] | 0,3843 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 423 | 29 (6,9) | 394 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 23 (5,5) | 393 (94,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,106 [0,638; 1,919] | 0,7183 |
| Endokrine Erkrankungen | 423 | 28 (6,6) | 395 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 13,752 [3,275; 57,741] | < 0,0001 |
| Hypophysitis | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0005 |

| UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Nebennieren-insuffizienz | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0012 |
| Gefäß-erkrankungen | 423 | 23 (5,4) | 400 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 77 (18,5) | 339 (81,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,259 [0,163; 0,413] | < 0,0001 |
| Hypertonie | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 69 (16,6) | 347 (83,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,189 [0,108; 0,331] | < 0,0001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 423 | 22 (5,2) | 401 (94,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 44 (10,6) | 372 (89,4) | N.A. [25,95; N.A.] | 0,445 [0,266; 0,745] | 0,0016 |
| Palmar-plantares Erythodys-ästhesie-syndrom | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 33 (7,9) | 383 (92,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,054 [0,013; 0,226] | < 0,0001 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,479 [0,692; 3,161] | 0,3093 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 20 (4,8) | 396 (95,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,804 [0,421; 1,537] | 0,5085 |
| Herz-erkrankungen | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 10 (2,4) | 406 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,553 [0,704; 3,424] | 0,2717 |

| **UE Grad ≥ 3 bis 100 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI]** | **HR (2) [95 %-KI]** | **p-Wert (3)** |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 13 (3,1) | 403 (96,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,616 [0,263; 1,445] | 0,2608 |

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell
(3) Log-rank Test

Tabelle 4-132: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| SUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 423 | 59 (13,9) | 364 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 30 (7,2) | 386 (92,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,880 [1,211; 2,920] | 0,0043 |
| Pneumonie | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,706 [1,066; 6,871] | 0,0292 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 423 | 54 (12,8) | 369 (87,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 40 (9,6) | 376 (90,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,294 [0,859; 1,948] | 0,2164 |
| Diarrhö | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,756 [1,695; 19,551] | 0,0015 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 423 | 49 (11,6) | 374 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 39 (9,4) | 377 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,219 [0,800; 1,858] | 0,3557 |
| Pneumonitis | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,945 [1,578; 30,559] | 0,0028 |
| Dyspnoe | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 9 (2,2) | 407 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,124 [0,464; 2,720] | 0,7951 |

| SUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Pleuraerguss | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,819 [0,339; 1,977] | 0,6564 |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 423 | 48 (11,3) | 375 (88,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 75 (18,0) | 341 (82,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,588 [0,409; 0,846] | 0,0038 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 423 | 36 (8,5) | 387 (91,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 67 (16,1) | 349 (83,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,492 [0,328; 0,739] | 0,0005 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 423 | 37 (8,7) | 386 (91,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 32 (7,7) | 384 (92,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,094 [0,681; 1,758] | 0,7091 |
| Fieber | 423 | 20 (4,7) | 403 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 6 (1,4) | 410 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,242 [1,301; 8,077] | 0,0075 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 423 | 34 (8,0) | 389 (92,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,036 [1,122; 3,693] | 0,0169 |

| SUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Endokrine Erkrankungen | 423 | 33 (7,8) | 390 (92,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 16,483 [3,956; 68,676] | < 0,0001 |
| Hypophysitis | 423 | 11 (2,6) | 412 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 0 | 416 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0009 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 24 (5,8) | 392 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,225 [0,719; 2,089] | 0,4545 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,589 [0,754; 3,345] | 0,2191 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 423 | 19 (4,5) | 404 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,819 [0,443; 1,515] | 0,5245 |
| Akute Nieren-schädigung | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,203 [0,474; 3,053] | 0,6967 |
| Untersuchungen | 423 | 17 (4,0) | 406 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 9 (2,2) | 407 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,830 [0,816; 4,109] | 0,1367 |

| SUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Herz-erkrankungen | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,320 [0,606; 2,876] | 0,4837 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 423 | 14 (3,3) | 409 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,106 [0,511; 2,395] | 0,7969 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,840 [0,356; 1,983] | 0,6911 |
| Gefäß-erkrankungen | 423 | 10 (2,4) | 413 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 8 (1,9) | 408 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,158 [0,456; 2,941] | 0,7576 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 423 | 9 (2,1) | 414 (97,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,680 [0,286; 1,617] | 0,3796 |

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell

(3) Log-rank Test

Tabelle 4-133: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| **Untersuchungen** | 23 (5,4) | 7 (1,7) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 10 (2,4) | 2 (0,5) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 8 (1,9) | 1 (0,2) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 4 (0,9) | 2 (0,5) |
| Lipase erhöht | 3 (0,7) | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 2 (0,5) | 1 (0,2) |
| Amylase erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Konjugiertes Bilirubin im Blut erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Leberenzyme erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Transaminasen erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Gewicht reduziert | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 19 (4,5) | 10 (2,4) |
| Pneumonitis | 9 (2,1) | 1 (0,2) |
| Dyspnoe | 3 (0,7) | 4 (1,0) |
| Lungenembolie | 3 (0,7) | 0 |
| Akute respiratorische Insuffizienz | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Interstistielle Lungenerkrankung | 1 (0,2) | 0 |
| Lungenblutung | 1 (0,2) | 0 |
| Entzündung der Atemwege | 1 (0,2) | 0 |
| Husten | 0 | 1 (0,2) |
| Epistaxis | 0 | 1 (0,2) |
| Nasenseptumperforation | 0 | 1 (0,2) |
| Pleuraerguss | 0 | 2 (0,5) |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | 18 (4,3) | 18 (4,3) |
| Diarrhö | 11 (2,6) | 3 (0,7) |
| Kolitis | 5 (1,2) | 0 |
| Abdominalschmerz | 1 (0,2) | 0 |
| Enterokolitis | 1 (0,2) | 0 |
| Übelkeit | 1 (0,2) | 3 (0,7) |
| Erbrechen | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Analfisteln | 0 | 1 (0,2) |
| Aszites | 0 | 1 (0,2) |
| Divertikelperforation | 0 | 1 (0,2) |
| Magenblutung | 0 | 1 (0,2) |
| Gastrointestinale Blutung | 0 | 3 (0,7) |
| Dickdarmperforation | 0 | 1 (0,2) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Pankreatitis | 0 | 3 (0,7) |
| Stomatitis | 0 | 2 (0,5) |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)** | 16 (3,8) | 18 (4,3) |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 13 (3,1) | 12 (2,9) |
| Bösartiger Pleuraerguss | 1 (0,2) | 0 |
| Metastasen im Zentralnervensystem | 1 (0,2) | 2 (0,5) |
| Tumorschmerzen | 1 (0,2) | 0 |
| Krebsschmerzen | 0 | 1 (0,2) |
| Metastatische Neubildung | 0 | 1 (0,2) |
| Metastasiertes Nierenzellkarzinom | 0 | 1 (0,2) |
| Tumorblutung | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | 13 (3,1) | 5 (1,2) |
| Hirninfarkt | 2 (0,5) | 0 |
| Periphere Neuropathie | 2 (0,5) | 0 |
| Hirnblutung | 1 (0,2) | 0 |
| Apoplektischer Insult | 1 (0,2) | 0 |
| Enzephalopathie | 1 (0,2) | 0 |
| Intrakranielle Blutung | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Hypoästhesie | 1 (0,2) | 0 |
| Ischämischer Schlaganfall | 1 (0,2) | 0 |
| Myasthenia gravis | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Parästhesie | 1 (0,2) | 0 |
| Paraparese | 1 (0,2) | 0 |
| Kompression des Halsmarks | 0 | 1 (0,2) |
| Kopfschmerz | 0 | 1 (0,2) |
| Kompression des Rückenmarks | 0 | 1 (0,2) |
| Transitorische ischämische Attacke | 0 | 1 (0,2) |
| **Endokrine Erkrankungen** | 12 (2,8) | 1 (0,2) |
| Hypophysitis | 7 (1,7) | 0 |
| Nebenniereninsuffizienz | 6 (1,4) | 0 |
| Mangel an adrenocorticotropem Hormon | 1 (0,2) | 0 |
| Hypothalamo-hypophysäre Erkrankung | 1 (0,2) | 0 |
| Hypothyreose | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz | 1 (0,2) | 0 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | 9 (2,1) | 1 (0,2) |
| Hepatitis | 2 (0,5) | 0 |
| Autoimmune Hepatitis | 1 (0,2) | 0 |
| Leberversagen | 1 (0,2) | 0 |
| Leberfunktion anormal | 1 (0,2) | 0 |
| Akute Hepatitis | 1 (0,2) | 0 |
| Toxische Hepatitis | 1 (0,2) | 0 |
| Hyperbilirubinämie | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Gelbsucht | 1 (0,2) | 0 |
| Pfortaderthrombose | 1 (0,2) | 0 |
| Cholestatische Gelbsucht | 0 | 1 (0,2) |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | 8 (1,9) | 6 (1,4) |
| Pneumonie | 2 (0,5) | 1 (0,2) |
| Bronchitis | 1 (0,2) | 0 |
| Enzephalitis | 1 (0,2) | 0 |
| Gastroenteritis | 1 (0,2) | 0 |
| Aseptische Meningitis | 1 (0,2) | 0 |
| Bakterielle Pneumonie | 1 (0,2) | 0 |
| Sepsis | 1 (0,2) | 3 (0,7) |
| Lungenabszess | 0 | 1 (0,2) |
| Pilonidalzyste | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | 8 (1,9) | 5 (1,2) |
| Ausschlag | 2 (0,5) | 0 |
| Pruritus | 1 (0,2) | 0 |
| Generalisierter Pruritus | 1 (0,2) | 0 |
| Generalisierter Ausschlag | 1 (0,2) | 0 |
| Ausschlag makulo-papulös | 1 (0,2) | 0 |
| Steven-Johnson-Syndrom | 1 (0,2) | 0 |
| Vitiligo | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Palmares Erythem | 0 | 1 (0,2) |
| Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom | 0 | 2 (0,5) |
| Hautulkus | 0 | 2 (0,5) |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | 7 (1,7) | 1 (0,2) |
| Arthralgie | 3 (0,7) | 0 |
| Arthritis | 1 (0,2) | 0 |
| Rückenschmerzen | 1 (0,2) | 0 |
| Myositis | 1 (0,2) | 0 |
| Schmerzen in den Extremitäten | 1 (0,2) | 0 |
| Muskuläre Schwäche | 0 | 1 (0,2) |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | 6 (1,4) | 14 (3,4) |
| Ermüdung | 2 (0,5) | 6 (1,4) |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands | 2 (0,5) | 4 (1,0) |
| Grippe-ähnliche Erkrankung | 2 (0,5) | 0 |
| Asthenie | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Schleimhautentzündung | 0 | 2 (0,5) |
| Leistung vermindert | 0 | 1 (0,2) |
| **Herzerkrankungen** | 5 (1,2) | 5 (1,2) |
| Herzstillstand | 3 (0,7) | 2 (0,5) |
| Herz- und Atemstillstand | 1 (0,2) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| Myokarditis | 1 (0,2) | 0 |
| Stauungsinsuffizienz | 0 | 2 (0,5) |
| Rechtsherzinsuffizienz | 0 | 1 (0,2) |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | 5 (1,2) | 5 (1,2) |
| Azidose | 1 (0,2) | 0 |
| Appetit vermindert | 1 (0,2) | 0 |
| Diabetes mellitus | 1 (0,2) | 0 |
| Diabetische Ketoacidose | 1 (0,2) | 0 |
| Hyperglykämie | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Hyponatriämie | 1 (0,2) | 0 |
| Dehydrierung | 0 | 1 (0,2) |
| Diabetische Komplikation | 0 | 1 (0,2) |
| Hypokaliämie | 0 | 1 (0,2) |
| Hypomagnesiämie | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | 5 (1,2) | 6 (1,4) |
| Akute Nierenschädigung | 3 (0,7) | 2 (0,5) |
| Nephritis | 1 (0,2) | 0 |
| Tubulo-interstistielle Nephritis | 1 (0,2) | 0 |
| Nephrotisches Syndrom | 0 | 1 (0,2) |
| Proteinurie | 0 | 1 (0,2) |
| Nierenversagen | 0 | 2 (0,5) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | 3 (0,7) | 6 (1,4) |
| Anämie | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Autoimmune Neutropenie | 1 (0,2) | 0 |
| Knochenmarksversagen | 1 (0,2) | 0 |
| Panzytopenie | 0 | 1 (0,2) |
| Thrombozytopenie | 0 | 4 (1,0) |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | 3 (0,7) | 1 (0,2) |
| Verwirrtheitszustand | 2 (0,5) | 0 |
| Gemütszustand verändert | 1 (0,2) | 0 |
| Depression | 0 | 1 (0,2) |
| **Gefäßerkrankungen** | 2 (0,5) | 0 |
| Tiefe Beinvenenthrombose | 1 (0,2) | 0 |
| Embolie | 1 (0,2) | 0 |
| **Augenerkrankungen** | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Augenschmerz | 1 (0,2) | 0 |
| Entzündung der Tränenwege | 1 (0,2) | 0 |
| Blepharitis | 0 | 1 (0,2) |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | 1 (0,2) | 1 (0,2) |
| Pneumonitis durch chemische Substanzen | 1 (0,2) | 0 |
| Subarachnoidalblutung | 0 | 1 (0,2) |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 100 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Nivolumab+Ipilimumab**<br>**N = 423** | **Sunitinib**<br>**N = 416** |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | 0 | 1 (0,2) |
| Vertigo | 0 | 1 (0,2) |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | 0 | 1 (0,2) |
| Arzneimittelhypersensitivität | 0 | 1 (0,2) |
| PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse | | |

*Ergebnisse für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101*

Tabelle 4-134: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT (≥ 10 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Avelumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 72 | 62 (86,1) | 10 (13,9) | 1,4 [1,1; 2,9] | 70 | 49 (70,0) | 21 (30,0) | 0,9 [0,5; 2,3] | 0,99 [0,67; 1,44] | 0,9464 |
| Diarrhö | 72 | 36 (50,0) | 36 (50,0) | 7,3 [4,5; 9,7] | 70 | 17 (24,3) | 53 (75,7) | N.A. [6,7; N.A.] | 1,72 [0,96; 3,06] | 0,0633 |
| Übelkeit | 72 | 22 (30,6) | 50 (69,4) | N.A. [11,1; N.A.] | 70 | 28 (40,0) | 17 (75,7) | 6,8 [3,2; N.E.] | 0,56 [0,32; 0,99] | 0,0438 |
| Erbrechen | 72 | 18 (25,0) | 54 (75,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 19 (27,1) | 51 (72,9) | N.A. [7,0; N.A.] | 0,77 [0,40; 1,48] | 0,4366 |
| Stomatitis | 72 | 21 (29,2) | 51 (70,8) | 24,8 [24,8; N.A.] | 70 | 11 (15,7) | 59 (84,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,60 [0,76; 3,35] | 0,2093 |
| Abdominal-schmerz | 72 | 15 (20,8) | 57 (79,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 13 (18,6) | 57 (81,4) | N.A. [14,4; N.A.] | 0,81 [0,38; 1,72] | 0,5779 |
| Obstipation | 72 | 17 (23,6) | 55 (76,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,54 [0,68; 3,48] | 0,2992 |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Avelumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Dyspepsie | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,79 [0,28; 2,22] | 0,6556 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 72 | 50 (69,4) | 22 (30,6) | 1,9 [0,5; 6,5] | 70 | 51 (72,9) | 19 (27,1) | 1,2 [0,7; 3,4] | 0,77 [0,51; 1,17] | 0,2210 |
| Ermüdung | 72 | 19 (26,4) | 53 (73,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 19 (27,1) | 51 (72,9) | N.A. [7,4; N.A.] | 0,83 [0,44; 1,59] | 0,5808 |
| Asthenie | 72 | 11 (15,3) | 61 (84,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 12 (17,1) | 58 (82,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,68 [0,30; 1,57] | 0,3659 |
| Schleimhaut-entzündung | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 12 (17,1) | 58 (82,9) | N.A. [13,3; N.A.] | 0,62 [0,26; 1,44] | 0,2590 |
| Fieber | 72 | 12 (16,7) | 60 (83,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,25 [0,79; 6,44] | 0,1210 |
| Ödem peripher | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,95 [0,35; 2,58] | 0,9167 |
| Schüttelfrost | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,33 [0,92; 20,46] | 0,0449 |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Untersuchungen | 72 | 45 (62,5) | 27 (37,5) | 3,6 [1,4; 7,0] | 70 | 33 (47,1) | 37 (52,9) | 8,5 [2,8; 9,7] | 1,16 [0,73; 1,83] | 0,5326 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 72 | 12 (16,7) | 60 (83,3) | N.A. [20,3; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,83 [0,63; 5,30] | 0,2573 |
| Gewicht erniedrigt | 72 | 13 (18,1) | 59 (81,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,28 [0,73; 7,08] | 0,1444 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,27 [0,42; 3,80] | 0,6691 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 6 (8,6) | 64 (91,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,09 [0,37; 3,20] | 0,8680 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 72 | 6 (8,3) | 66 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,72 [0,24; 2,15] | 0,5500 |
| Auswurffrak-tion verkleinert | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,17 [0,66; 15,09] | 0,1272 |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 72 | 40 (55,6) | 32 (44,4) | 6,4 [2,7; 11,4] | 70 | 37 (52,9) | 33 (47,1) | 5,9 [1,9; 11,2] | 0,85 [0,54; 1,34] | 0,4729 |
| Appetit vermindert | 72 | 16 (22,2) | 56 (77,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 20 (28,6) | 50 (71,4) | N.A. [6,9; N.A.] | 0,62 [0,32; 1,22] | 0,1634 |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Avelumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Hyperkalzämie | 72 | 3 (4,2) | 69 (95,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [15,8; N.A.] | 0,26 [0,07; 0,96] | 0,0298 |
| Hypertri-glyzeridämie | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 72 | 39 (54,2) | 33 (45,8) | 6,0 [2,8; 16,0] | 70 | 36 (51,4) | 34 (48,6) | 5,5 [1,9; 12,4] | 0,94 [0,59; 1,49] | 0,7916 |
| Husten | 72 | 16 (22,2) | 56 (77,8) | N.A. [16,1; N.A.] | 70 | 14 (20,0) | 56 (80,0) | N.A. [10,1; N.A.] | 0,81 [0,39; 1,68] | 0,5712 |
| Dyspnoe | 72 | 15 (20,8) | 57 (79,2) | N.A. [17,1; N.A.] | 70 | 10 (14,3) | 60 (85,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,28 [0,57; 2,85] | 0,5511 |
| Epistaxis | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,75 [0,29; 1,97] | 0,5609 |
| Dysphonie | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 70 (98,6) | N.A. [11,4; N.A.] | 7,47 [0,93; 60,13] | 0,0268 |

| **Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Avelumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 72 | 42 (58,3) | 30 (41,7) | 3,5 [1,6; 8,1] | 70 | 32 (45,7) | 38 (54,3) | 5,6 [1,5; N.A.] | 1,03 [0,64; 1,65] | 0,9058 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-syndrom | 72 | 21 (29,2) | 51 (70,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 12 (17,1) | 58 (82,9) | N.A. [11,8; N.A.] | 1,48 [0,72; 3,02] | 0,2835 |
| Trockene Haut | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,47 [0,48; 4,45] | 0,4979 |
| Ausschlag | 72 | 6 (8,3) | 66 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,59 [0,19; 1,82] | 0,3541 |
| Gefäß-erkrankungen | 72 | 46 (63,9) | 26 (36,1) | 1,9 [1,1; 5,5] | 70 | 24 (34,3) | 46 (65,7) | N.A. [5,6; N.A.] | 2,11 [1,28; 3,47] | 0,0028 |
| Hypertonie | 72 | 39 (54,2) | 33 (45,8) | 3,3 [1,2; N.A.] | 70 | 16 (22,9) | 54 (77,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,77 [1,54; 4,97] | 0,0004 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 72 | 39 (54,2) | 33 (45,8) | 8,0 [2,9; 12,3] | 70 | 30 (42,9) | 40 (57,1) | 16,1 [2,5; N.A.] | 0,96 [0,59; 1,56] | 0,8677 |
| Geschmacks-störung | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 15 (21,4) | 55 (78,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,42 [0,18; 1,00] | 0,0442 |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Schwindel-gefühl | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 6 (8,6) | 64 (91,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,13 [0,40; 3,18] | 0,8157 |
| Kopfschmerzen | 72 | 7 (9,7) | 65 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 8 (11,4) | 62 (88,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,70 [0,25; 1,94] | 0,4911 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 72 | 38 (52,8) | 34 (47,2) | 9,3 [4,3; 20,1] | 70 | 21 (30,0) | 49 (70,0) | N.A. [5,3; N.A.] | 1,62 [0,95; 2,78] | 0,0755 |
| Arthralgie | 72 | 17 (23,6) | 55 (76,4) | N.A. [21,7; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,06 [1,01; 9,22] | 0,0375 |
| Rücken-schmerzen | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,90 [0,36; 2,24] | 0,8230 |
| Myalgie | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | 31,4 [20,1; 31,4] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,09 [0,64; 14,83] | 0,1379 |
| Schmerz in einer Extremität | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,54 [0,76; 16,52] | 0,0859 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,14 [0,66; 14,96] | 0,1311 |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 72 | 12 (16,7) | 60 (83,3) | N.A. [21,1; N.A.] | 70 | 39 (55,7) | 31 (44,3) | 5,0 [2,1; 6,3] | 0,13 [0,07; 0,27] | < 0,0001 |
| Anämie | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [21,1; N.A.] | 70 | 31 (44,3) | 39 (55,7) | 8,5 [5,6; 16,4] | 0,17 [0,08; 0,35] | < 0,0001 |
| Thrombozyto-penie | 72 | 0 | 72 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 14 (20,0) | 56 (80,0) | N.A. [9,6; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Neutropenie | 72 | 0 | 72 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 12 (17,1) | 58 (82,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 72 | 25 (34,7) | 47 (65,3) | 25,8 [9,0; N.A.] | 70 | 22 (31,4) | 48 (68,6) | 12,8 [5,5; N.A.] | 0,76 [0,42; 1,36] | 0,3572 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 72 | 22 (30,6) | 50 (69,4) | N.A. [11,8; N.A.] | 70 | 16 (22,9) | 54 (77,1) | N.A. [8,2; N.A.] | 0,84 [0,43; 1,62] | 0,5931 |
| Hämaturie | 72 | 7 (9,7) | 65 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 10 (14,3) | 60 (85,7) | N.A. [10,9; N.A.] | 0,43 [0,16; 1,14] | 0,0824 |
| Endokrine Erkrankungen | 72 | 24 (33,3) | 48 (66,7) | N.A. [8,3; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,91 [1,25; 6,79] | 0,0097 |
| Hypothyreose | 72 | 21 (29,2) | 51 (70,8) | N.A. [9,7; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,49 [1,54; 13,13] | 0,0026 |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 72 | 20 (27,8) | 52 (72,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [13,7; N.A.] | 2,21 [0,99; 4,93] | 0,0471 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 72 | 14 (19,4) | 58 (80,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Psychiatrische Erkrankungen | 72 | 22 (30,6) | 50 (69,4) | N.A. [11,1; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [17,7; N.A.] | 2,34 [0,99; 5,54] | 0,0468 |
| Schlaflosigkeit | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,97 [0,61; 6,34] | 0,2468 |
| Angst | 72 | 10 (13,9) | 62 (86,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Herzerkrankungen | 72 | 15 (20,8) | 15 (20,8) | N.A. [16,9; N.A.] | 70 | 10 (14,3) | 60 (85,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,21 [0,53; 2,73] | 0,6512 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 8 (11,4) | 62 (88,6) | N.A. [16,4; N.A.] | 0,70 [0,26; 1,89] | 0,4742 |

| Jegliche UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 2 (2,9) | 68 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,97 [0,63; 14,14] | 0,1511 |

Quelle: [28]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell
(3) Log-rank Test

Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT (≥ 4 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Untersuchungen | 72 | 20 (27,8) | 52 (72,2) | N.A. [9,7; N.A.] | 70 | 16 (22,9) | 54 (77,1) | N.A. [8,3; N.A.] | 0,86 [0,44; 1,68] | 0,6544 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Gefäß-erkrankungen | 72 | 23 (31,9) | 49 (68,1) | N.A. [12,5; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,43 [1,12; 5,28] | 0,0210 |
| Hypertonie | 72 | 21 (29,2) | 51 (70,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,92 [1,23; 6,90] | 0,0106 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 25 (35,7) | 45 (64,3) | 7,1 [5,6; N.A.] | 0,11 [0,04; 0,28] | < 0,0001 |
| Anämie | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 17 (24,3) | 53 (75,7) | 19,1 [7,1; N.A.] | 0,13 [0,04; 0,39] | < 0,0001 |
| Thrombozyto-penie | 72 | 0 | 72 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 72 | 17 (23,6) | 55 (76,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 13 (18,6) | 57 (81,4) | N.A. [10,3; N.A.] | 0,91 [0,44; 1,90] | 0,8101 |
| Asthenie | 72 | 3 (4,2) | 69 (95,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 6 (8,6) | 64 (91,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,37 [0,09; 1,49] | 0,1450 |
| Progression einer Erkrankung | 72 | 5 (6,9) | 68 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,80 [0,21; 3,04] | 0,7421 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 72 | 18 (25,0) | 54 (75,0) | N.A. [19,4; N.A.] | 70 | 11 (15,7) | 59 (84,3) | N.A. [15,8; N.A.] | 1,15 [0,54; 2,46] | 0,7186 |
| Hypophosphat-ämie | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,92 [0,32; 26,31] | 0,3179 |
| Hyperkalzämie | 72 | 0 | 72 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [15,8; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Hypertri-glyzeridämie | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 72 | 7 (9,7) | 65 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 14 (20,0) | 56 (80,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,32 [0,13; 0,81] | 0,0117 |
| Übelkeit | 72 | 1 (1,4) | 71 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,17 [0,02; 1,55] | 0,0759 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 72 | 7 (9,7) | 65 (90,3) | N.A. [25,8; N.A.] | 70 | 7 (10,0) | 63 (90,0) | N.A. [12,8; N.A.] | 0,57 [0,19; 1,73] | 0,3178 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 72 | 8 (11,1) | 64 (88,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,71 [0,51; 5,73] | 0,3770 |
| Dyspnoe | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,68 [0,41; 32,93] | 0,2119 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 72 | 7 (9,7) | 65 (90,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,58 [0,46; 5,44] | 0,4625 |
| Rückenschmerzen | 72 | 2 (2,8) | 70 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,46 [0,08; 2,51] | 0,3559 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 72 | 3 (4,2) | 69 (95,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 6 (8,6) | 64 (91,4) | N.A. [16,4; N.A.] | 0,33 [0,08; 1,35] | 0,1072 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,94 [0,23; 3,76] | 0,9299 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,54 [0,13; 2,23] | 0,3896 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | HR (2) [95 %-KI] | p-Wert (3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 72 | 6 (8,3) | 66 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,94 [0,71; 49,49] | 0,0614 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Herzerkran-kungen | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,28 [0,38; 28,69] | 0,2557 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 72 | 6 (8,3) | 66 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 0 | 70 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Leber- und Gallenerkrankun-gen | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,06 [0,34; 27,61] | 0,2946 |

Quelle: [28]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell
(3) Log-rank Test

Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT (≥ 4 Patienten mit mind. einem Ereignis in mindestens einem Studienarm) für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| **SUE bis 30 Tage nach Behand-lungs-ende**<br>**SOC**<br>**PT** | **Avelumab+Axitinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | 72 | 11 (15,3) | 61 (84,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,73 [0,55; 5,48] | 0,3460 |
| Progression einer Erkrankung | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 3 (4,3) | 67 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,02 [0,24; 4,36] | 0,9767 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 72 | 9 (12,5) | 63 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,80 [0,55; 5,89] | 0,3238 |
| Dyspnoe | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,53 [0,39; 31,80] | 0,2300 |
| Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts | 72 | 3 (4,2) | 69 (95,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 9 (12,9) | 61 (87,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,25 [0,07; 0,93] | 0,0266 |

| SUE bis 30 Tage nach Behand-lungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 72 | 1 (1,4) | 71 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 10 (14,3) | 60 (85,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,07 [0,01; 0,54] | 0,0009 |
| Anämie | 72 | 0 | 72 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 8 (11,4) | 62 (88,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 6 (8,6) | 64 (91,4) | N.A. [12,8; N.A.] | 0,51 [0,15; 1,70] | 0,2654 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 72 | 6 (8,3) | 66 (91,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 3 (4,3) | 67 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,77 [0,44; 7,14] | 0,4142 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 72 | 3 (4,2) | 69 (95,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,38 [0,09; 1,64] | 0,1799 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 3 (4,3) | 67 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,32 [0,29; 5,88] | 0,7181 |

| SUE bis 30 Tage nach Behand-lungs-ende<br>SOC<br>PT | Avelumab+Axitinib | | | | Sunitinib | | | | Avelumab+Axitinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 72 | 2 (2,8) | 70 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 5 (7,1) | 65 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,25 [0,05; 1,31] | 0,0771 |
| Hämaturie | 72 | 1 (1,4) | 71 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 4 (5,7) | 66 (94,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,20 [0,02; 1,81] | 0,1133 |
| Herzerkrankungen | 72 | 5 (6,9) | 67 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,52 [0,40; 30,76] | 0,2271 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 72 | 4 (5,6) | 68 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 70 | 1 (1,4) | 69 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,76 [0,30; 25,08] | 0,3477 |

Quelle: [28]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell
(3) Log-rank Test

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 1 – Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT für Avelumab in Kombination mit Axitinib aus JAVELIN Renal 101 – RCT für indirekte Vergleiche

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Avelumab+Axitinib**<br>**N = 72** | **Sunitinib**<br>**N = 70** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | 6 (8,3) | 0 |
| Reaktion in Verbindung mit einer Infusion | 6 (8,3) | 0 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | 1 (1,4) | 2 (2,9) |
| Erbrechen | 1 (0,4) | 1 (1,4) |
| Abdominalschmerz | 0 | 1 (1,4) |
| Diarrhö | 1 (0,4) | 0 |
| Übelkeit | 0 | 1 (0,4) |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | 3 (4,2) | 2 (2,9) |
| Tod | 1 (1,4) | 0 |
| **Untersuchungen** | 3 (4,2) | 1 (1,4) |
| Troponin erhöht | 1 (1,4) | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (1,4) | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 1 (1,4) | 0 |
| Allgemeinzustand nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* verschlechtert | 0 | 1 (1,4) |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | 4 (5,6) | 1 (1,4) |
| Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Enzephalopathie | 1 (1,4) | 0 |
| Lumbar radiculopathy | 1 (1,4) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Avelumab+Axitinib**<br>**N = 72** | **Sunitinib**<br>**N = 70** |
| Krampfanfall | 1 (1,4) | 0 |
| **Herzerkrankungen** | 3 (4,2) | 1 (1,4) |
| Akuter Myokardinfarkt | 2 (2,8) | 0 |
| Herz- und Atemstillstand | 0 | 1 (1,4) |
| Funktionsstörung des linken Ventrikels | 1 (1,4) | 0 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)** | 2 (2,8) | 2 (2,9) |
| Progression einer Neubildung | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Nierenzellkarzinom | 1 (1,4) | 0 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | 3 (4,2) | 0 |
| Leberfunktion anormal | 1 (1,4) | 0 |
| Hepatitis | 1 (1,4) | 0 |
| Immun-vermittelte Hepatitis | 1 (1,4) | 0 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 1 (1,4) | 2 (2,9) |
| Hämoptoe | 0 | 1 (1,4) |
| Lungenembolie | 1 (1,4) | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 1 (1,4) |
| **Gefäßerkrankungen** | 3 (4,2) | 0 |
| Kreislaufkollaps | 1 (1,4) | 0 |
| Hypertonie | 1 (1,4) | 0 |
| Vena-cava-superior-Syndrom | 1 (1,4) | 0 |

| **Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende**<br>**SOC, n (%)**<br>**PT, n (%)** | **Patienten mit ungünstigem Risikoprofil** | |
|---|---|---|
| | **Avelumab+Axitinib**<br>**N = 72** | **Sunitinib**<br>**N = 70** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Chronische Nierenerkrankung | 1 (1,4) | 0 |
| Nierenversagen | 0 | 1 (1,4) |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | 1 (1,4) | 0 |
| Verwirrtheitszustand | 1 (1,4) | 0 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | 0 | 1 (1,4) |
| Medikamentenausschlag | 0 | 1 (1,4) |

Quelle: [28]

PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

*Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 269/320 (84,1) | 255/320 (79,7) | 0,744 [0,626; 0,88], 0,0008 | 340/429 (79,3) | 341/425 (80,2) | 0,75 [0,64; 0,87], < 0,001 | 0,992 [0,787; 1,250] | 0,9457 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 234/320 (73,1) | 190/320 (59,4) | 1,200 [0,991; 1,454], 0,0619 | 248/429 (57,8) | 281/425 (66,1) | 0,68 [0,58; 0,81], < 0,001 | 1,765 [1,369; 2,276] | < 0,0001 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 228/320 (71,3) | 231/320 (72,2) | 0,776 [0,645; 0,933], 0,0070 | 283/429 (66,0) | 309/425 (72,7) | 0,75 [0,63; 0,88], < 0,001 | 1,035 [0,807; 1,327] | 0,7885 |
| Untersuchungen | 216/320 (67,5) | 180/320 (56,3) | 1,130 [0,927; 1,378], 0,2114 | 264/429 (61,5) | 237/425 (55,8) | 0,93 [0,78; 1,11], 0,399 | 1,215 [0,932; 1,584] | 0,1502 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 205/320 (64,1) | 139/320 (43,4) | 1,389 [1,120; 1,723], 0,0026 | 226/429 (52,7) | 213/425 (50,1) | 0,89 [0,74; 1,07], 0,221 | 1,561 [1,175; 2,072] | 0,0021 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 182/320 (56,9) | 114/320 (35,6) | 1,318 [1,042; 1,667], 0,0207 | 210/429 (49,0) | 186/425 (43,8) | 0,99 [0,81; 1,21]; 0,930 | 1,331 [0,977; 1,813] | 0,0695 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 180/320 (56,3) | 131/320 (40,9) | 1,174 [0,937; 1,472], 0,1622 | 234/429 (54,5) | 173/425 (40,7) | 1,30 [1,07; 1,59], 0,008 | 0,903 [0,669; 1,219] | 0,5059 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 169/320 (52,8) | 124/320 (38,8) | 1,275 [1,011; 1,608], 0,0393 | 258/429 (60,1) | 177/425 (41,6) | 1,58 [1,30; 1,91], < 0,001 | 0,807 [0,597; 1,091] | 0,1631 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 167/320 (52,2) | 147/320 (45,9) | 0,978 [0,783; 1,222], 0,8530 | 196/429 (45,7) | 233/425 (54,8) | 0,63 [0,52; 0,77], < 0,001 | 1,552 [1,154; 2,089] | 0,0037 |
| Gefäßerkrankungen | 138/320 (43,1) | 134/320 (41,9) | 0,875 [0,689; 1,112], 0,2702 | 218/429 (50,8) | 218/425 (51,3) | 0,92 [0,76; 1,11], 0,382 | 0,951 [0,701; 1,291] | 0,7474 |
| Endokrine Erkrankungen | 133/320 (41,6) | 106/320 (33,1) | 1,052 [0,814; 1,359], 0,6975 | 195/429 (45,5) | 155/425 (36,5) | 1,19 [0,96; 1,46], 0,114 | 0,884 [0,635; 1,231] | 0,4656 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 85/320 (26,6) | 148/320 (46,3) | 0,386 [0,295; 0,506], < 0,0001 | 74/429 (17,2) | 213/425 (50,1) | 0,22 [0,17; 0,29], < 0,001 | 1,755 [1,20; 2,565] | 0,0037 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 82/320 (25,6) | 69/320 (21,6) | 0,948 [0,687; 1,308], 0,7434 | 150/429 (35,0) | 103/425 (24,2) | 1,37 [1,07; 1,76], 0,013 | 0,692 [0,461; 1,039] | 0,0761 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 63/320 (19,7) | 42/320 (13,1) | 1,202 [0,812; 1,781], 0,3577 | 85/429 (19,8) | 76/425 (17,9) | 1,01 [0,74; 1,37], 0,972 | 1,190 [0,723; 1,960] | 0,4943 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 61/320 (19,1) | 31/320 (9,7) | 1,512 [0,979; 2,336], 0,0602 | 57/429 (13,3) | 44/425 (10,4) | 1,10 [0,74; 1,63], 0,651 | 1,375 [0,764; 2,473] | 0,2884 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 55/320 (17,2) | 39/320 (12,2) | 1,246 [0,826; 1,880], 0,2932 | 52/429 (12,1) | 43/425 (10,1) | 1,09 [0,73; 1,64], 0,662 | 1,143 [0,642; 2,035] | 0,6495 |
| Augenerkrankungen | 40/320 (12,5) | 30/320 (9,4) | 1,008 [0,625; 1,625], 0,9746 | 46/429 (10,7) | 60/425 (14,1) | 0,64 [0,43; 0,94], 0,023 | 1,575 [0,849; 2,920] | 0,1493 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifi-zierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 35/320 (10,9) | 27/320 (8,4) | 0,995 [0,600; 1,649], 0,9848 | 14/429 (3,3) | 18/425 (4,2) | 0,65 [0,32; 1,32], 0,232 | 1,531 [0,641; 3,655] | 0,3377 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 33/320 (10,3) | 23/320 (7,2) | 1,159 [0,679; 1,979], 0,5888 | 30/429 (7,0) | 21/425 (4,9) | 1,27 [0,72; 2,21], 0,409 | 0,913 [0,420; 1,981] | 0,8171 |
| Herzerkrankungen | 28/320 (8,8) | 19/320 (5,9) | 1,167 [0,649; 2,097], 0,6052 | 56/429 (13,1) | 38/425 (8,9) | 1,33 [0,88; 2,00], 0,179 | 0,877 [0,429; 1,795] | 0,7204 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 21/320 (6,6) | 10/320 (3,1) | 1,568 [0,734; 3,348], 0,2413 | 23/429 (5,4) | 12/425 (2,8) | 1,73 [0,86; 3,49], 0,123 | 0,906 [0,323; 2,545] | 0,8520 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 16/320 (5,0) | 6/320 (1,9) | 2,121 [0,824; 5,460], 0,1109 | 10/429 (2,3) | 8/425 (1,9) | 1,03 [0,41; 2,61], 0,952 | 2,059 [0,548; 7,732] | 0,2846 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 205/246 (83,3) | 193/249 (77,5) | 0,820 [0,673; 0,998], 0,0501 | 307/423 (72,6) | 358/416 (86,1) | 0,535 [0,458; 0,625], < 0,0001 | 1,533 [1,193; 1,970] | 0,0009 |
| Diarrhö | 153/246 (62,2) | 121/249 (48,6) | 1,118 [0,880; 1,419], 0,3580 | 157/423 (37,1) | 226/416 (54,3) | 0,551 [0,448; 0,677], < 0,0001 | 2,029 [1,480; 2,782] | < 0,0001 |
| Übelkeit | 69/246 (28,0) | 74/249 (29,7) | 0,772 [0,555; 1,074], 0,1245 | 131/423 (31,0) | 168/416 (40,4) | 0,677 [0,539; 0,851], 0,0008 | 1,140 [0,763; 1,704] | 0,5214 |
| Abdominal-schmerz | 46/246 (18,7) | 18/249 (7,2) | 2,157 [1,247; 3,731], 0,0049 | 57/423 (13,5) | 69/416 (16,6) | 0,763 [0,536; 1,084], 0,1293 | 2,827 [1,474; 5,423] | 0,0018 |
| Stomatitis | 46/246 (18,7) | 58/249 (23,3) | 0,674 [0,457; 0,995], 0,0460 | 26/423 (6,1) | 107/416 (25,7) | 0,202 [0,131; 0,310], < 0,0001 | 3,337 [1,867; 5,962] | < 0,0001 |
| Erbrechen | 46/246 (18,7) | 51/249 (20,5) | 0,726 [0,486; 1,084], 0,1163 | 89/423 (21,0) | 123/416 (29,6) | 0,646 [0,491; 0,849], 0,0016 | 1,124 [0,691; 1,827] | 0,6375 |
| Obstipation | 38/246 (15,4) | 32/249 (12,9) | 1,028 [0,640; 1,650], 0,9099 | 74/423 (17,5) | 78/416 (18,8) | 0,884 [0,643; 1,215], 0,4473 | 1,163 [0,657; 2,057] | 0,6041 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Dyspepsie | 18/246 (7,3) | 31/249 (12,4) | 0,482 [0,269; 0,865], 0,0125 | 19/423 (4,5) | 77/416 (18,5) | 0,215 [0,130; 0,355], < 0,0001 | 2,242 [1,038; 4,843] | 0,0400 |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | 18/246 (7,3) | 30/249 (12,0) | 0,484 [0,268; 0,873], 0,0138 | 10/423 (2,4) | 40/416 (9,6) | 0,230 [0,115; 0,460], < 0,0001 | 2,104 [0,847; 5,231] | 0,1093 |
| Trockener Mund | 17/246 (6,9) | 9/249 (3,6) | 1,744 [0,776; 3,920], 0,1730 | 21/423 (5,0) | 23/416 (5,5) | 0,876 [0,485; 1,584], 0,6622 | 1,991 [0,730; 5,428] | 0,1785 |
| Schmerzen Oberbauch | 16/246 (6,5) | 17/249 (6,8) | 0,823 [0,414; 1,633], 0,5762 | 21/423 (5,0) | 27/416 (6,5) | 0,683 [0,385; 1,212], 0,1896 | 1,205 [0,493; 2,947] | 0,6828 |
| Hämorrhoiden | 10/246 (4,1) | 5/249 (2,0) | 1,655 [0,562; 4,873], 0,3552 | 9/423 (2,1) | 22/416 (5,3) | 0,394 [0,181; 0,855], 0,0146 | 4,201 [1,111; 15,883] | 0,0344 |
| Mundschmerzen | 10/246 (4,1) | 9/249 (3,6) | 1,025 [0,415; 2,530], 0,9577 | 2/423 (0,5) | 28/416 (6,7) | 0,066 [0,016; 0,277], < 0,0001 | 15,530 [2,871; 84,007] | 0,0014 |
| Flatulenz | 8/246 (3,3) | 10/249 (4,0) | 0,651 [0,256; 1,659], 0,3648 | 5/423 (1,2) | 16/416 (3,8) | 0,284 [0,104; 0,777], 0,0089 | 2,292 [0,581; 9,045] | 0,2362 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 173/246 (70,3) | 182/249 (73,1) | 0,743 [0,602; 0,917], 0,0056 | 314/423 (74,2) | 354/416 (85,1) | 0,641 [0,550; 0,747], < 0,0001 | 1,159 [0,894; 1,504] | 0,2660 |
| Ermüdung | 75/246 (30,5) | 79/249 (31,7) | 0,812 [0,591; 1,116], 0,1993 | 182/423 (43,0) | 210/416 (50,5) | 0,761 [0,624; 0,929], 0,0071 | 1,067 [0,733; 1,552] | 0,7346 |
| Asthenie | 58/246 (23,6) | 47/249 (18,9) | 1,090 [0,741; 1,606], 0,6604 | 73/423 (17,3) | 74/416 (17,8) | 0,935 [0,676; 1,292], 0,6816 | 1,166 [0,704; 1,931] | 0,5512 |
| Schleimhaut-entzündung | 49/246 (19,9) | 57/249 (22,9) | 0,728 [0,496; 1,069], 0,1046 | 18/423 (4,3) | 118/416 (28,4) | 0,125 [0,076; 0,205], < 0,0001 | 5,824 [3,110; 10,906] | < 0,0001 |
| Fieber | 34/246 (13,8) | 25/249 (10,0) | 1,172 [0,698; 1,970], 0,5471 | 117/423 (27,7) | 68/416 (16,3) | 1,715 [1,271; 2,313], 0,0003 | 0,683 [0,375; 1,244] | 0,2129 |
| Ödem peripher | 32/246 (13,0) | 28/249 (11,2) | 0,904 [0,542; 1,506], 0,6964 | 64/423 (15,1) | 48/416 (11,5) | 1,286 [0,884; 1,871], 0,1878 | 0,703 [0,373; 1,325] | 0,2757 |
| Schmerzen | 16/246 (6,5) | 19/249 (7,6) | 0,748 [0,384; 1,458], 0,3937 | 28/423 (6,6) | 35/416 (8,4) | 0,731 [0,444; 1,204], 0,2163 | 1,023 [0,445; 2,354] | 0,9569 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Unwohlsein | 6/246 (2,4) | 15/249 (6,0) | 0,340 [0,132; 0,880], 0,0197 | 9/423 (2,1) | 23/416 (5,5) | 0,365 [0,169; 0,790], 0,0077 | 0,932 [0,274; 3,163] | 0,9094 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 173/246 (70,3) | 143/249 (57,4) | 1,240 [0,993; 1,549], 0,0575 | 261/423 (61,7) | 297/416 (71,4) | 0,731 [0,618; 0,863], 0,0002 | 1,696 [1,285; 2,240] | 0,0002 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesiesyndrom | 95/246 (38,6) | 92/249 (36,9) | 0,968 [0,726; 1,291], 0,8203 | 12/423 (2,8) | 172/416 (41,3) | 0,047 [0,026; 0,085], < 0,0001 | 20,596 [10,661; 39,789] | < 0,0001 |
| Ausschlag | 56/246 (22,8) | 21/249 (8,4) | 2,519 [1,522; 4,168], 0,0002 | 103/423 (24,3) | 68/416 (16,3) | 1,578 [1,162; 2,144], 0,0033 | 1,596 [0,885; 2,878] | 0,1199 |
| Pruritus | 46/246 (18,7) | 12/249 (4,8) | 3,326 [1,756; 6,298], < 0,0001 | 146/423 (34,5) | 49/416 (11,8) | 3,375 [2,441; 4,666], < 0,0001 | 0,985 [0,482; 2,017] | 0,9681 |
| Ausschlag makulo-papulös | 20/246 (8,1) | 5/249 (2,0) | 3,435 [1,285; 9,184], 0,0089 | 43/423 (10,2) | 21/416 (5,0) | 1,997 [1,184; 3,367], 0,0081 | 1,720 [0,565; 5,238] | 0,3398 |
| Trockene Haut | 12/246 (4,9) | 12/249 (4,8) | 0,874 [0,389; 1,962], 0,7449 | 43/423 (10,2) | 39/416 (9,4) | 1,043 [0,676; 1,609], 0,8491 | 0,838 [0,335; 2,098] | 0,7058 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Erythem | 11/246 (4,5) | 1/249 (0,4) | 9,258 [1,191; 71,962], 0,0097 | 18/423 (4,3) | 8/416 (1,9) | 2,036 [0,884; 4,692], 0,0882 | 4,547 [0,497; 41,618] | 0,1800 |
| Untersuchungen | 161/246 (65,4) | 132/249 (53,0) | 1,153 [0,916; 1,452], 0,2138 | 214/423 (50,6) | 205/416 (49,3) | 0,964 [0,796; 1,168], 0,7224 | 1,196 [0,886; 1,614] | 0,2417 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 73/246 (29,7) | 19/249 (7,6) | 3,751 [2,260; 6,225], < 0,0001 | 55/423 (13,0) | 37/416 (8,9) | 1,464 [0,965; 2,221], 0,0716 | 2,562 [1,330; 4,938] | 0,0049 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 67/246 (27,2) | 26/249 (10,4) | 2,381 [1,510; 3,755], 0,0001 | 57/423 (13,5) | 35/416 (8,4) | 1,594 [1,046; 2,430], 0,0286 | 1,494 [0,803; 2,778] | 0,2050 |
| Lipase erhöht | 44/246 (17,9) | 23/249 (9,2) | 1,557 [0,936; 2,588], 0,0842 | 71/423 (16,8) | 49/416 (11,8) | 1,379 [0,958; 1,985], 0,0799 | 1,129 [0,604; 2,111] | 0,7037 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 39/246 (15,9) | 35/249 (14,1) | 0,870 [0,549; 1,378], 0,5529 | 55/423 (13,0) | 39/416 (9,4) | 1,328 [0,880; 2,002], 0,1752 | 0,655 [0,353; 1,214] | 0,1791 |
| Amylase erhöht | 38/246 (15,4) | 21/249 (8,4) | 1,398 [0,816; 2,394], 0,2200 | 61/423 (14,4) | 34/416 (8,2) | 1,758 [1,155; 2,675], 0,0074 | 0,795 [0,402; 1,574] | 0,5106 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 30/246 (12,2) | 22/249 (8,8) | 1,201 [0,689; 2,092], 0,5200 | 28/423 (6,6) | 22/416 (5,3) | 1,225 [0,700; 2,142], 0,4768 | 0,980 [0,446; 2,156] | 0,9608 |
| Gewicht reduziert | 25/246 (10,2) | 9/249 (3,6) | 2,284 [1,062; 4,909], 0,0298 | 40/423 (9,5) | 37/416 (8,9) | 1,042 [0,666; 1,630], 0,8579 | 2,192 [0,903; 5,320] | 0,0828 |
| Thyreotropin im Blut erhöht | 17/246 (6,9) | 17/249 (6,8) | 0,878 [0,447; 1,724], 0,7059 | 9/423 (2,1) | 23/416 (5,5) | 0,362 [0,167; 0,782], 0,0071 | 2,425 [0,870; 6,763] | 0,0903 |
| Gamma-Glutamly-transferase erhöht | 14/246 (5,7) | 5/249 (2,0) | 2,440 [0,873; 6,818], 0,0787 | 11/423 (2,6) | 12/416 (2,9) | 0,889 [0,392; 2,016], 0,7782 | 2,745 [0,738; 10,213] | 0,1321 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 13/246 (5,3) | 9/249 (3,6) | 1,059 [0,448; 2,504], 0,8962 | 13/423 (3,1) | 18/416 (4,3) | 0,689 [0,337; 1,407], 0,3041 | 1,537 [0,502; 4,704] | 0,4513 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 10/246 (4,1) | 45/249 (18,1) | 0,187 [0,094; 0,373], < 0,0001 | 9/423 (2,1) | 58/416 (13,9) | 0,136 [0,067; 0,275], < 0,0001 | 1,375 [0,513; 3,688] | 0,5270 |
| Neutrophilenzahl vermindert | 8/246 (3,3) | 19/249 (7,6) | 0,380 [0,166; 0,872], 0,0177 | 7/423 (1,7) | 29/416 (7,0) | 0,218 [0,095; 0,498], < 0,0001 | 1,743 [0,540; 5,629] | 0,3528 |
| Leukozytenzahl reduziert | 6/246 (2,4) | 16/249 (6,4) | 0,324 [0,126; 0,831], 0,0137 | 6/423 (1,4) | 34/416 (8,2) | 0,167 [0,070; 0,397], < 0,0001 | 1,940 [0,539; 6,989] | 0,3108 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 147/246 (59,8) | 108/249 (43,4) | 1,306 [1,019; 1,675], 0,0343 | 222/423 (52,5) | 209/416 (50,2) | 0,979 [0,811; 1,183], 0,8321 | 1,334 [0,976; 1,823] | 0,0703 |
| Appetit vermindert | 67/246 (27,2) | 52/249 (20,9) | 1,127 [0,783; 1,621], 0,5180 | 95/423 (22,5) | 128/416 (30,8) | 0,676 [0,518; 0,882], 0,0036 | 1,667 [1,062; 2,617] | 0,0263 |
| Hyponatriämie | 39/246 (15,9) | 23/249 (9,2) | 1,456 [0,868; 2,441], 0,1517 | 35/423 (8,3) | 28/416 (6,7) | 1,222 [0,743; 2,008], 0,4288 | 1,191 [0,582; 2,441] | 0,6321 |
| Hypophosphat-ämie | 35/246 (14,2) | 14/249 (5,6) | 2,329 [1,252; 4,333], 0,0060 | 15/423 (3,5) | 19/416 (4,6) | 0,709 [0,360; 1,399], 0,3189 | 3,285 [1,309; 8,241] | 0,0113 |
| Hypomagnesiämie | 30/246 (12,2) | 12/249 (4,8) | 2,206 [1,128; 4,316], 0,0177 | 16/423 (3,8) | 23/416 (5,5) | 0,665 [0,351; 1,259], 0,2069 | 3,317 [1,314; 8,377] | 0,0112 |
| Hyperglykämie | 21/246 (8,5) | 10/249 (4,0) | 1,777 [0,834; 3,788], 0,1313 | 46/423 (10,9) | 18/416 (4,3) | 2,490 [1,443; 4,297], 0,0007 | 0,714 [0,281; 1,814] | 0,4785 |
| Hyperkaliämie | 16/246 (6,5) | 6/249 (2,4) | 2,041 [0,794; 5,246], 0,1306 | 31/423 (7,3) | 22/416 (5,3) | 1,359 [0,786; 2,347], 0,2701 | 1,502 [0,504; 4,472] | 0,4650 |
| Hypokalzämie | 16/246 (6,5) | 5/249 (2,0) | 2,613 [0,953; 7,164], 0,0528 | 11/423 (2,6) | 11/416 (2,6) | 0,940 [0,407; 2,170], 0,8848 | 2,780 [0,750; 10,308] | 0,1263 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Hypokaliämie | 14/246 (5,7) | 8/249 (3,2) | 1,403 [0,586; 3,362], 0,4448 | 15/423 (3,5) | 14/416 (3,4) | 1,029 [0,496; 2,134], 0,9394 | 1,363 [0,437; 4,255] | 0,5934 |
| Hypoalbuminämie | 13/246 (5,3) | 10/249 (4,0) | 1,140 [0,499; 2,605], 0,7565 | 12/423 (2,8) | 18/416 (4,3) | 0,628 [0,302; 1,304], 0,2078 | 1,815 [0,602; 5,473] | 0,2896 |
| Dehydrierung | 11/246 (4,5) | 7/249 (2,8) | 1,327 [0,513; 3,437], 0,5582 | 24/423 (5,7) | 23/416 (5,5) | 0,964 [0,543; 1,710], 0,8999 | 1,377 [0,453; 4,180] | 0,5728 |
| Hyperkalzämie | 8/246 (3,3) | 10/249 (4,0) | 0,560 [0,219; 1,434], 0,2209 | 21/423 (5,0) | 16/416 (3,8) | 1,279 [0,667; 2,453], 0,4572 | 0,438 [0,140; 1,373] | 0,1568 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 146/246 (59,3) | 93/249 (37,3) | 1,341 [1,033; 1,741], 0,0272 | 226/423 (53,4) | 178/416 (42,8) | 1,249 [1,026; 1,520], 0,0264 | 1,074 [0,774; 1,489] | 0,6698 |
| Infektion der oberen Atemwege | 28/246 (11,4) | 10/249 (4,0) | 2,147 [1,040; 4,430], 0,0344 | 24/423 (5,7) | 25/416 (6,0) | 0,868 [0,495; 1,523], 0,6228 | 2,474 [0,989; 6,188] | 0,0529 |
| Harnwegsinfektion | 27/246 (11,0) | 16/249 (6,4) | 1,347 [0,723; 2,509], 0,3469 | 32/423 (7,6) | 20/416 (4,8) | 1,536 [0,878; 2,688], 0,1298 | 0,877 [0,380; 2,025] | 0,7584 |
| Pneumonie | 13/246 (5,3) | 14/249 (5,6) | 0,729 [0,341; 1,559], 0,4134 | 28/423 (6,6) | 13/416 (3,1) | 2,064 [1,068; 3,990], 0,0276 | 0,353 [0,129; 0,966] | 0,0426 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Grippe | 10/246 (4,1) | 3/249 (1,2) | 2,768 [0,759; 10,098], 0,1079 | 17/423 (4,0) | 6/416 (1,4) | 2,543 [1,000; 6,467], 0,0422 | 1,088 [0,221; 5,367] | 0,9171 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen | 137/246 (55,7) | 98/249 (39,4) | 1,264 [0,974; 1,638], 0,0764 | 227/423 (53,7) | 207/416 (49,8) | 1,072 [0,888; 1,295], 0,4737 | 1,179 [0,855; 1,626] | 0,3147 |
| Rückenschmerzen | 51/246 (20,7) | 34/249 (13,7) | 1,208 [0,780; 1,869], 0,3963 | 65/423 (15,4) | 72/416 (17,3) | 0,834 [0,596; 1,167], 0,2903 | 1,448 [0,835; 2,513] | 0,1877 |
| Arthralgie | 45/246 (18,3) | 23/249 (9,2) | 1,695 [1,024; 2,807], 0,0379 | 96/423 (22,7) | 60/416 (14,4) | 1,595 [1,155; 2,202], 0,0043 | 1,063 [0,584; 1,934] | 0,8422 |
| Muskelspasmen | 27/246 (11,0) | 4/249 (1,6) | 5,625 [1,963; 16,118], 0,0003 | 25/423 (5,9) | 21/416 (5,0) | 1,126 [0,629; 2,014], 0,6888 | 4,996 [1,50; 16,633] | 0,0088 |
| Schmerz in den Extremitäten | 27/246 (11,0) | 23/249 (9,2) | 0,974 [0,557; 1,704], 0,9263 | 49/423 (11,6) | 58/416 (13,9) | 0,775 [0,529; 1,134], 0,1879 | 1,257 [0,639; 2,473] | 0,5080 |
| Myalgie | 13/246 (5,3) | 18/249 (7,2) | 0,582 [0,283; 1,196], 0,1364 | 54/423 (12,8) | 27/416 (6,5) | 1,940 [1,222; 3,081], 0,0042 | 0,30 [0,127; 0,706] | 0,0059 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Muskuläre Schwäche | 11/246 (4,5) | 6/249 (2,4) | 1,440 [0,529; 3,921], 0,4735 | 20/423 (4,7) | 21/416 (5,0) | 0,881 [0,477; 1,629], 0,6861 | 1,635 [0,505; 5,292] | 0,4124 |
| Knochen-schmerzen | 10/246 (4,1) | 5/249 (2,0) | 1,374 [0,466; 4,054], 0,5630 | 12/423 (2,8) | 4/416 (1,0) | 2,665 [0,856; 8,297], 0,0786 | 0,516 [0,107; 2,474] | 0,4077 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 130/246 (52,8) | 102/249 (41,0) | 1,213 [0,936; 1,573], 0,1437 | 220/423 (52,0) | 223/416 (53,6) | 0,925 [0,767; 1,114], 0,4099 | 1,311 [0,953; 1,805] | 0,0965 |
| Husten | 44/246 (17,9) | 39/249 (15,7) | 0,958 [0,621; 1,479], 0,8475 | 105/423 (24,8) | 99/416 (23,8) | 1,024 [0,778; 1,348], 0,8648 | 0,936 [0,560; 1,564] | 0,7993 |
| Dysphonie | 42/246 (17,1) | 10/249 (4,0) | 3,983 [1,995; 7,954], < 0,0001 | 19/423 (4,5) | 27/416 (6,5) | 0,656 [0,364; 1,180], 0,1562 | 6,072 [2,449; 15,050] | 0,0001 |
| Dyspnoe | 26/246 (10,6) | 24/249 (9,6) | 0,916 [0,524; 1,602], 0,7581 | 87/423 (20,6) | 73/416 (17,5) | 1,176 [0,861; 1,606], 0,3069 | 0,779 [0,411; 1,477] | 0,4440 |
| Epistaxis | 19/246 (7,7) | 25/249 (10,0) | 0,671 [0,369; 1,220], 0,1875 | 9/423 (2,1) | 54/416 (13,0) | 0,136 [0,067; 0,275], < 0,0001 | 4,934 [1,956; 12,445] | 0,0007 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Schmerzen im Oropharynx | 16/246 (6,5) | 8/249 (3,2) | 1,848 [0,790; 4,323], 0,1503 | 20/423 (4,7) | 28/416 (6,7) | 0,632 [0,356; 1,125], 0,1156 | 2,924 [1,048; 8,160] | 0,0404 |
| Pneumonitis | 14/246 (5,7) | 1/249 (0,4) | 11,417 [1,499; 86,965], 0,0030 | 29/423 (6,9) | 4/416 (1,0) | 7,200 [2,530; 20,485], < 0,0001 | 1,586 [0,162; 15,563] | 0,6924 |
| Pleuraerguss | 4/246 (1,6) | 10/249 (4,0) | 0,323 [0,101; 1,037], 0,0456 | 21/423 (5,0) | 16/416 (3,8) | 1,307 [0,682; 2,505], 0,4192 | 0,247 [0,065; 0,938] | 0,0400 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 121/246 (49,2) | 106/249 (42,6) | 1,026 [0,790; 1,332], 0,8446 | 189/423 (44,7) | 239/416 (57,5) | 0,600 [0,495; 0,727], < 0,0001 | 1,710 [1,236; 2,365] | 0,0012 |
| Dysgeusie | 54/246 (22,0) | 47/249 (18,9) | 1,034 [0,698; 1,531], 0,8637 | 30/423 (7,1) | 134/416 (32,2) | 0,180 [0,121; 0,267], < 0,0001 | 5,744 [3,289; 10,032] | < 0,0001 |
| Kopfschmerzen | 38/246 (15,4) | 29/249 (11,6) | 1,141 [0,703; 1,854], 0,5923 | 74/423 (17,5) | 93/416 (22,4) | 0,735 [0,542; 0,998], 0,0478 | 1,552 [0,875; 2,753] | 0,1325 |
| Schwindelgefühl | 23/246 (9,3) | 16/249 (6,4) | 1,229 [0,647; 2,335], 0,5284 | 48/423 (11,3) | 47/416 (11,3) | 0,937 [0,626; 1,402], 0,7508 | 1,312 [0,615; 2,799] | 0,4829 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Gefäßerkrankungen | 104/246 (42,3) | 98/249 (39,4) | 0,916 [0,693; 1,210], 0,5324 | 91/423 (21,5) | 193/416 (46,4) | 0,344 [0,267; 0,442], < 0,0001 | 2,662 [1,829; 3,877] | < 0,0001 |
| Hypertonie | 84/246 (34,1) | 84/249 (33,7) | 0,898 [0,662; 1,217], 0,4858 | 43/423 (10,2) | 168/416 (40,4) | 0,186 [0,133; 0,261], < 0,0001 | 4,828 [3,065; 7,604] | < 0,0001 |
| Hypotonie | 14/246 (5,7) | 6/249 (2,4) | 1,867 [0,712; 4,891], 0,1969 | 19/423 (4,5) | 14/416 (3,4) | 1,281 [0,642; 2,557], 0,4812 | 1,457 [0,445; 4,770] | 0,5335 |
| Endokrine Erkrankungen | 103/246 (41,9) | 79/249 (31,7) | 1,191 [0,888; 1,598], 0,2436 | 146/423 (34,5) | 114/416 (27,4) | 1,300 [1,017; 1,661], 0,0348 | 0,916 [0,625; 1,343] | 0,6538 |
| Hypothyreose | 92/246 (37,4) | 74/249 (29,7) | 1,090 [0,802; 1,481], 0,5815 | 81/423 (19,1) | 109/416 (26,2) | 0,674 [0,505; 0,898], 0,0070 | 1,617 [1,062; 2,463] | 0,0251 |
| Hyperthyreose | 22/246 (8,9) | 4/249 (1,6) | 5,200 [1,790; 15,107], 0,0007 | 49/423 (11,6) | 13/416 (3,1) | 3,909 [2,120; 7,205], <0,0001 | 1,330 [0,389; 4,549] | 0,6491 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 64/246 (26,0) | 115/249 (46,2) | 0,383 [0,281; 0,522], < 0,0001 | 93/423 (22,0) | 168/416 (40,4) | 0,460 [0,357; 0,594], < 0,0001 | 0,833 [0,558; 1,243] | 0,3704 |
| Anämie | 44/246 (17,9) | 69/249 (27,7) | 0,480 [0,327; 0,702], 0,0001 | 72/423 (17,0) | 103/416 (24,8) | 0,642 [0,475; 0,869], 0,0038 | 0,748 [0,459; 1,217] | 0,2418 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Thrombozytopenie | 16/246 (6,5) | 41/249 (16,5) | 0,312 [0,174; 0,558], < 0,0001 | 8/423 (1,9) | 74/416 (17,8) | 0,094 [0,045; 0,196], < 0,0001 | 3,319 [1,298; 8,484] | 0,0122 |
| Neutropenie | 10/246 (4,1) | 38/249 (15,3) | 0,190 [0,093; 0,387], < 0,0001 | 6/423 (1,4) | 46/416 (11,1) | 0,113 [0,048; 0,265], < 0,0001 | 1,681 [0,553; 5,116] | 0,3600 |
| Leukopenie | 4/246 (1,6) | 18/249 (7,2) | 0,169 [0,056; 0,508], 0,0004 | 1/423 (0,2) | 22/416 (5,3) | 0,043 [0,006; 0,322], < 0,0001 | 3,930 [0,403; 38,282] | 0,2386 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 59/246 (24,0) | 53/249 (21,3) | 0,929 [0,640; 1,349], 0,6980 | 79/423 (18,7) | 78/416 (18,8) | 0,948 [0,693; 1,298], 0,7393 | 0,980 [0,602; 1,595] | 0,9351 |
| Hämaturie | 8/246 (3,3) | 11/249 (4,4) | 0,554 [0,221; 1,387], 0,2009 | 11/423 (2,6) | 23/416 (5,5) | 0,452 [0,220; 0,928], 0,0263 | 1,226 [0,382; 3,936] | 0,7325 |
| Akute Nieren-schädigung | 7/246 (2,8) | 10/249 (4,0) | 0,518 [0,195; 1,373], 0,1785 | 20/423 (4,7) | 19/416 (4,6) | 1,014 [0,541; 1,902], 0,9648 | 0,511 [0,160; 1,631] | 0,2568 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 50/246 (20,3) | 24/249 (9,6) | 1,698 [1,040; 2,771], 0,0321 | 69/423 (16,3) | 56/416 (13,5) | 1,145 [0,804; 1,630], 0,4557 | 1,483 [0,811; 2,713] | 0,2011 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Psychiatrische Erkrankungen | 49/246 (19,9) | 36/249 (14,5) | 1,162 [0,754; 1,791], 0,4961 | 94/423 (22,2) | 66/416 (15,9) | 1,409 [1,028; 1,931], 0,0323 | 0,825 [0,483; 1,408] | 0,4803 |
| Schlaflosigkeit | 21/246 (8,5) | 14/249 (5,6) | 1,305 [0,662; 2,572], 0,4410 | 49/423 (11,6) | 28/416 (6,7) | 1,686 [1,059; 2,684], 0,0261 | 0,774 [0,340; 1,762] | 0,5417 |
| Depression | 12/246 (4,9) | 8/249 (3,2) | 1,141 [0,462; 2,814], 0,7749 | 19/423 (4,5) | 17/416 (4,1) | 1,048 [0,544; 2,020], 0,8877 | 1,089 [0,356; 3,325] | 0,8813 |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | 47/246 (19,1) | 31/249 (12,4) | 1,390 [0,883; 2,190], 0,1533 | 28/423 (6,6) | 35/416 (8,4) | 0,725 [0,440; 1,193], 0,2034 | 1,917 [0,977; 3,764] | 0,0586 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 42/246 (17,1) | 38/249 (15,3) | 0,847 [0,544; 1,318], 0,4608 | 59/423 (13,9) | 89/416 (21,4) | 0,611 [0,440; 0,850], 0,0031 | 1,386 [0,799; 2,406] | 0,2458 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 28/246 (11,4) | 30/249 (12,0) | 0,727 [0,433; 1,222], 0,2273 | 39/423 (9,2) | 67/416 (16,1) | 0,536 [0,360; 0,796], 0,0017 | 1,356 [0,706; 2,606] | 0,3603 |
| Augenerkrankungen | 26/246 (10,6) | 23/249 (9,2) | 0,893 [0,507; 1,574], 0,6956 | 73/423 (17,3) | 58/416 (13,9) | 1,176 [0,832; 1,661], 0,3585 | 0,759 [0,391; 1,474] | 0,4162 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Herzerkrankungen | 25/246 (10,2) | 18/249 (7,2) | 1,116 [0,606; 2,056], 0,7244 | 40/423 (9,5) | 30/416 (7,2) | 1,276 [0,794; 2,050], 0,3125 | 0,875 [0,404; 1,895] | 0,7342 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 24/246 (9,8) | 14/249 (5,6) | 1,450 [0,747; 2,813], 0,2691 | 19/423 (4,5) | 39/416 (9,4) | 0,437 [0,252; 0,758], 0,0024 | 3,318 [1,402; 7,855] | 0,0064 |
| Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths | 15/246 (6,1) | 6/249 (2,4) | 1,891 [0,727; 4,923], 0,1845 | 28/423 (6,6) | 24/416 (5,8) | 1,108 [0,642; 1,912], 0,7135 | 1,707 [0,567; 5,133] | 0,3413 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 10/246 (4,1) | 4/249 (1,6) | 2,105 [0,654; 6,771], 0,2017 | 22/423 (5,2) | 13/416 (3,1) | 1,586 [0,798; 3,151], 0,1843 | 1,327 [0,342; 5,148] | 0,6823 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 47/61 (77,0) | 45/66 (68,2) | 0,849 [0,561; 1,285], 0,4406 | 62/72 (86,1) | 49/70 (70,0) | 0,99 [0,67; 1,44], 0,9464 | 0,858 [0,488; 1,507] | 0,5934 |
| Diarrhö | 29/61 (47,5) | 24/66 (36,4) | 0,971 [0,560; 1,684], 0,9193 | 36/72 (50,0) | 17/70 (24,3) | 1,72 [0,96; 3,06], 0,0633 | 0,565 [0,254; 1,256] | 0,1610 |
| Übelkeit | 13/61 (21,3) | 24/66 (36,4) | 0,321 [0,157; 0,659], 0,0012 | 22/72 (30,6) | 28/70 (40,0) | 0,56 [0,32; 0,99], 0,0438 | 0,573 [0,230; 1,428] | 0,2322 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| Abdominal-schmerz | 12/61 (19,7) | 5/66 (7,6) | 1,742 [0,599; 5,061], 0,3022 | 15/72 (20,8) | 13/70 (18,6) | 0,81 [0,38; 1,72], 0,5779 | 2,151 [0,582; 7,948] | 0,2509 |
| Obstipation | 10/61 (16,4) | 9/66 (13,6) | 0,957 [0,382; 2,397], 0,9256 | 17/72 (23,6) | 9/70 (12,9) | 1,54 [0,68; 3,48], 0,2992 | 0,621 [0,182; 2,123] | 0,4479 |
| Stomatitis | 10/61 (16,4) | 11/66 (16,7) | 0,797 [0,334; 1,900], 0,6089 | 21/72 (29,2) | 11/70 (15,7) | 1,60 [0,76; 3,35], 0,2093 | 0,498 [0,159; 1,562] | 0,2319 |
| Erbrechen | 10/61 (16,4) | 12/66 (18,2) | 0,592 [0,250; 1,404], 0,2298 | 18/72 (25,0) | 19/70 (27,1) | 0,77 [0,40; 1,48], 0,4366 | 0,769 [0,260; 2,270] | 0,6342 |
| Dyspepsie | 6/61 (9,8) | 8/66 (12,1) | 0,365 [0,118; 1,130], 0,0713 | 8/72 (11,1) | 7/70 (10,0) | 0,79 [0,28; 2,22], 0,6556 | 0,462 [0,10; 2,139] | 0,3233 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 40/61 (65,6) | 46/66 (69,7) | 0,676 [0,436; 1,049], 0,0773 | 50/72 (69,4) | 51/70 (72,9) | 0,77 [0,51; 1,17], 0,2210 | 0,878 [0,480; 1,606] | 0,6728 |
| Ermüdung | 17/61 (27,9) | 17/66 (25,8) | 0,735 [0,368; 1,468], 0,3801 | 19/72 (26,4) | 19/70 (27,1) | 0,83 [0,44; 1,59], 0,5808 | 0,886 [0,345; 2,276] | 0,8008 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Asthenie | 13/61 (21,3) | 15/66 (22,7) | 0,776 [0,366; 1,643], 0,5067 | 11/72 (15,3) | 12/70 (17,1) | 0,68 [0,30; 1,57], 0,3659 | 1,141 [0,373; 3,488] | 0,8168 |
| Schleimhaut-entzündung | 12/61 (19,7) | 13/66 (19,7) | 0,710 [0,317; 1,592], 0,4048 | 10/72 (13,9) | 12/70 (17,1) | 0,62 [0,26; 1,44], 0,2590 | 1,145 [0,353; 3,713] | 0,8213 |
| Fieber | 10/61 (16,4) | 5/66 (7,6) | 1,568 [0,526; 4,680], 0,4171 | 12/72 (16,7) | 5/70 (7,1) | 2,25 [0,79; 6,44], 0,1210 | 0,697 [0,153; 3,170] | 0,6403 |
| Ödem peripher | 7/61 (11,5) | 6/66 (9,1) | 0,866 [0,284; 2,636], 0,8016 | 9/72 (12,5) | 7/70 (10,0) | 0,95 [0,35; 2,58], 0,9167 | 0,912 [0,204; 4,070] | 0,9035 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 40/61 (65,6) | 25/66 (37,9) | 1,846 [1,118; 3,050], 0,0157 | 42/72 (58,3) | 32/70 (45,7) | 1,03 [0,64; 1,65], 0,9058 | 1,792 [0,899; 3,573] | 0,0974 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesiesyndrom | 23/61 (37,7) | 16/66 (24,2) | 1,466 [0,769; 2,797], 0,2460 | 21/72 (29,2) | 12/70 (17,1) | 1,48 [0,72; 3,02], 0,2835 | 0,991 [0,377; 2,599] | 0,9846 |
| Ausschlag | 7/61 (11,5) | 3/66 (4,5) | 1,660 [0,409; 6,744], 0,4743 | 6/72 (8,3) | 7/70 (10,0) | 0,59 [0,19; 1,82], 0,3541 | 2,814 [0,465; 17,022] | 0,260 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Untersuchungen | 35/61 (57,4) | 32/66 (48,5) | 0,984 [0,606; 1,596], 0,9446 | 45/72 (62,5) | 33/70 (47,1) | 1,16 [0,73; 1,83], 0,5326 | 0,848 [0,435; 1,654] | 0,6290 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 17/61 (27,9) | 5/66 (7,6) | 3,082 [1,119; 8,492], 0,0223 | 12/72 (16,7) | 5/70 (7,1) | 1,83 [0,63; 5,30], 0,2573 | 1,684 [0,387; 7,325] | 0,4870 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 15/61 (24,6) | 6/66 (9,1) | 2,167 [0,814; 5,771], 0,1132 | 8/72 (11,1) | 6/70 (8,6) | 1,09 [0,37; 3,20], 0,8680 | 1,988 [0,463; 8,535] | 0,3553 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 11/61 (18,0) | 7/66 (10,6) | 1,210 [0,447; 3,279], 0,7100 | 6/72 (8,3) | 7/70 (10,0) | 0,72 [0,24; 2,15], 0,5500 | 1,681 [0,382; 7,393] | 0,4922 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 34/61 (55,7) | 30/66 (45,5) | 0,964 [0,587; 1,582], 0,8864 | 40/72 (55,6) | 37/70 (52,9) | 0,85 [0,54; 1,34], 0,4729 | 1,134 [0,579; 2,222] | 0,7138 |
| Appetit vermindert | 17/61 (27,9) | 14/66 (21,2) | 0,800 [0,387; 1,656], 0,5474 | 16/72 (22,2) | 20/70 (28,6) | 0,62 [0,32; 1,22], 0,1634 | 1,290 [0,480; 3,466] | 0,6131 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 34/61 (55,7) | 28/66 (42,4) | 1,071 [0,647; 1,773], 0,7876 | 39/72 (54,2) | 36/70 (51,4) | 0,94 [0,59; 1,49], 0,7916 | 1,139 [0,575; 2,259] | 0,7087 |
| Husten | 13/61 (21,3) | 13/66 (19,7) | 0,738 [0,338; 1,610], 0,4431 | 16/72 (22,2) | 14/70 (20,0) | 0,81 [0,39; 1,68], 0,5712 | 0,911 [0,313; 2,653] | 0,8645 |
| Dyspnoe | 9/61 (14,8) | 8/66 (12,1) | 0,984 [0,374; 2,586], 0,9735 | 15/72 (20,8) | 10/70 (14,3) | 1,28 [0,57; 2,85], 0,5511 | 0,769 [0,219; 2,705] | 0,6820 |
| Dysphonie | 7/61 (11,5) | 1/66 (1,5) | 4,645 [0,554; 38,932], 0,1221 | 8/72 (11,1) | 1/70 (1,4) | 7,47 [0,93; 60,13], 0,0268 | 0,622 [0,032; 12,214] | 0,7545 |
| Epistaxis | 5/61 (8,2) | 7/66 (10,6) | 0,481 [0,148; 1,558], 0,2130 | 8/72 (11,1) | 9/70 (12,9) | 0,75 [0,29; 1,97], 0,5609 | 0,641 [0,141; 2,925] | 0,5662 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 33/61 (54,1) | 25/66 (37,9) | 0,882 [0,516; 1,508], 0,6439 | 38/72 (52,8) | 21 (30,0) | 1,62 [0,95; 2,78], 0,0755 | 0,544 [0,255; 1,163] | 0,1163 |
| Rückenschmerzen | 12/61 (19,7) | 8/66 (12,1) | 0,859 [0,335; 2,197], 0,7486 | 10/72 (13,9) | 9/70 (12,9) | 0,90 [0,36; 2,24], 0,8230 | 0,954 [0,257; 3,542] | 0,9444 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Arthralgie | 10/61 (16,4) | 5/66 (7,6) | 1,381 [0,459; 4,161], 0,5643 | 17/72 (23,6) | 4/70 (5,7) | 3,06 [1,01; 9,22], 0,0375 | 0,451 [0,095; 2,150] | 0,3179 |
| Schmerzen in den Extremitäten | 10/61 (16,4) | 5/66 (7,6) | 1,377 [0,462; 4,098], 0,5656 | 9/72 (12,5) | 2/70 (2,9) | 3,54 [0,76; 16,52], 0,0859 | 0,389 [0,059; 2,567] | 0,3267 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 32/61 (52,5) | 22/66 (33,3) | 0,883 [0,498; 1,566], 0,6702 | 25/72 (34,7) | 22/70 (31,4) | 0,76 [0,42; 1,36], 0,3572 | 1,162 [0,511; 2,639] | 0,7201 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 31/61 (50,8) | 26/66 (39,4) | 0,958 [0,563; 1,630], 0,8723 | 39/72 (54,2) | 30/70 (42,9) | 0,96 [0,59; 1,56], 0,8677 | 0,998 [0,486; 2,051] | 0,9955 |
| Kopfschmerzen | 6/61 (9,8) | 7/66 (10,6) | 0,590 [0,194; 1,793], 0,3471 | 7/72 (9,7) | 8/70 (11,4) | 0,70 [0,25; 1,94], 0,4911 | 0,843 [0,186; 3,823] | 0,8246 |
| Endokrine Erkrankungen | 21/61 (34,4) | 19/66 (28,8) | 0,718 [0,376; 1,370], 0,3143 | 24/72 (33,3) | 7/70 (10,0) | 2,91 [1,25; 6,79], 0,0097 | 0,247 [0,085; 0,716] | 0,0100 |
| Hypothyreose | 19/61 (31,1) | 18/66 (27,3) | 0,611 [0,311; 1,201], 0,1501 | 21/72 (29,2) | 4/70 (5,7) | 4,49 [1,54; 13,13], 0,0026 | 0,136 [0,038; 0,483] | 0,0020 |

| UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Gefäßerkrankungen | 17/61 (27,9) | 25/66 (37,9) | 0,476 [0,248; 0,914], 0,0229 | 46/72 (63,9) | 24/70 (34,3) | 2,11 [1,28; 3,47], 0,0028 | 0,226 [0,099; 0,513] | 0,0004 |
| Hypertonie | 12/61 (19,7) | 22/66 (33,3) | 0,413 [0,197; 0,863], 0,0155 | 39/72 (54,2) | 16/70 (22,9) | 2,77 [1,54; 4,97], 0,0004 | 0,149 [0,058; 0,383] | 0,0001 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 16/61 (26,2) | 7/66 (10,6) | 1,851 [0,753; 4,549], 0,1733 | 22/72 (30,6) | 7/70 (10,0) | 2,34 [0,99; 5,54], 0,0468 | 0,791 [0,228; 2,747] | 0,7121 |
| Schlaflosigkeit | 7/61 (11,5) | 2/66 (3,0) | 3,090 [0,636; 15,014], 0,1412 | 10/72 (13,9) | 4/70 (5,7) | 1,97 [0,61; 6,34], 0,2468 | 1,569 [0,219; 11,214] | 0,6538 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 11/61 (18,0) | 24/66 (36,4) | 0,267 [0,127; 0,559], 0,0002 | 12/72 (16,7) | 39/70 (55,7) | 0,13 [0,07; 0,27], < 0,0001 | 2,054 [0,754; 5,596] | 0,1593 |
| Anämie | 10/61 (16,4) | 17/66 (25,8) | 0,362 [0,162; 0,809], 0,0107 | 10/72 (13,9) | 31/70 (44,3) | 0,17 [0,08; 0,35], < 0,0001 | 2,129 [0,715; 6,342] | 0,1747 |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | 11/61 (18,0) | 5/66 (7,6) | 1,885 [0,650; 5,467], 0,2359 | 8/72 (11,1) | 2/70 (2,9) | 2,97 [0,63; 14,14], 0,1511 | 0,635 [0,096; 4,181] | 0,6364 |

| **UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 11/61 (18,0) | 6/66 (9,1) | 1,224 [0,440; 3,407], 0,6979 | 20/72 (27,8) | 9/70 (12,9) | 2,21 [0,99; 4,93], 0,0471 | 0,554 [0,151; 2,034] | 0,3733 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 10/61 (16,4) | 9/66 (13,6) | 0,665 [0,260; 1,699], 0,3910 | 8/72 (11,1) | 8/70 (11,4) | 0,70 [0,26; 1,89], 0,4742 | 0,950 [0,242; 3,722] | 0,9413 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 10/61 (16,4) | 10/66 (15,2) | 0,722 [0,293; 1,780], 0,4771 | 22/72 (30,6) | 16/70 (22,9) | 0,84 [0,43; 1,62], 0,5931 | 0,860 [0,281; 2,633] | 0,7910 |

Quellen: [27, 28]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Grad ≥ 3 auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche

| **UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]**<br>**SOC**<br>**PT** | **RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib**<br>**CA209-9ER** | | | **RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie** | | | **Indirekter Vergleich nach Bucher** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nivolumab+ Cabozantinib** | **Sunitinib** | **Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib** | **zweckmäßige Vergleichs-therapie** | **Sunitinib** | **Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib** | **Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie** | |
| | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** | **HR [95 %-KI], p-Wert** | **HR [95 %-KI]** | **p-Wert** |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 73/320 (22,8) | 44/320 (13,8) | 1,385 [0,951; 2,016], 0,0877 | 71/429 (16,6) | 60/425 (14,1) | 1,03 [0,73; 1,46], 0,859 | 1,345 [0,807; 2,242] | 0,2561 |
| Untersuchungen | 65/320 (20,3) | 69/320 (21,6) | 0,757 [0,538; 1,065], 0,1113 | 105/429 (24,5) | 86/425 (20,2) | 1,06 [0,80; 1,41], 0,690 | 0,714 [0,458; 1,113] | 0,1370 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 55/320 (17,2) | 38/320 (11,9) | 1,110 [0,732; 1,683], 0,6235 | 75/429 (17,5) | 64/425 (15,1) | 0,99 [0,71; 1,39], 0,964 | 1,121 [0,657; 1,914] | 0,6751 |
| Gefäß-erkrankungen | 51/320 (15,9) | 48/320 (15,0) | 0,938 [0,631; 1,394], 0,7481 | 107/429 (24,9) | 86/425 (20,2) | 1,18 [0,88; 1,56], 0,266 | 0,795 [0,488; 1,296] | 0,3575 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 38/320 (11,9) | 21/320 (6,6) | 1,336 [0,782; 2,283], 0,2874 | 37/429 (8,6) | 50/425 (11,8) | 0,62 [0,40; 0,95], 0,027 | 2,155 [1,082; 4,290] | 0,0289 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 38/320 (11,9) | 28/320 (8,8) | 1,125 [0,689; 1,837], 0,6381 | 35/429 (8,2) | 25/425 (5,9) | 1,18 [0,71; 1,97], 0,530 | 0,953 [0,470; 1,935] | 0,8948 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabrei-chungsort | 32/320 (10,0) | 42/320 (13,1) | 0,609 [0,383; 0,967], 0,0336 | 41/429 (9,6) | 58/425 (13,6) | 0,60 [0,40; 0,89], 0,012 | 1,015 [0,550; 1,871] | 0,9620 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media-stinums | 27/320 (8,4) | 25/320 (7,8) | 0,923 [0,535; 1,593], 0,7736 | 29/429 (6,8) | 21/425 (4,9) | 1,19 [0,68; 2,09], 0,539 | 0,776 [0,355; 1,697] | 0,5247 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 25/320 (7,8) | 23/320 (7,2) | 0,810 [0,459; 1,432], 0,4687 | 27/429 (6,3) | 21/425 (4,9) | 1,12 [0,63; 1,98], 0,702 | 0,723 [0,323; 1,621] | 0,4313 |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | 23/320 (7,2) | 7/320 (2,2) | 2,816 [1,205; 6,578], 0,0125 | 29/429 (6,8) | 13/425 (3,1) | 2,05 [1,06; 3,94], 0,032 | 1,374 [0,470; 4,016] | 0,5619 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 21/320 (6,6) | 19/320 (5,9) | 0,850 [0,455; 1,586], 0,6091 | 4/429 (0,9) | 10/425 (2,4) | 0,34 [0,11; 1,09], 0,069 | 2,500 [0,677; 9,226] | 0,1690 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 19/320 (5,9) | 18/320 (5,6) | 0,824 [0,431; 1,574], 0,5572 | 35/429 (8,2) | 16/425 (3,8) | 1,74 [0,95; 3,17], 0,072 | 0,404 [0,168; 0,970] | 0,0426 |
| Erkrankungen des Nerven-systems | 14/320 (4,4) | 12/320 (3,8) | 0,893 [0,411; 1,941], 0,7759 | 32/429 (7,5) | 16/425 (3,8) | 1,74 [0,95; 3,17], 0,072 | 0,513 [0,192; 1,371] | 0,1833 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 11/320 (3,4) | 44/320 (13,8) | 0,190 [0,098; 0,370], < 0,0001 | 7/429 (1,6) | 83/425 (19,5) | 0,07 [0,03; 0,15], < 0,001 | 2,714 [0,956; 7,706] | 0,0607 |
| Herz-erkrankungen | 11/320 (3,4) | 9/320 (2,8) | 0,950 [0,392; 2,306], 0,9105 | 22/429 (5,1) | 15/425 (3,5) | 1,29 [0,67; 2,49], 0,447 | 0,736 [0,222; 2,438] | 0,6164 |
| Endokrine Erkrankungen | 11/320 (3,4) | 1/320 (0,3) | 8,183 [1,053; 63,561], 0,0166 | 16/429 (3,7) | 1/425 (0,2) | 13,88 [1,84; 104,64], 0,011 | 0,590 [0,033; 10,486] | 0,7190 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 55/246 (22,4) | 35/249 (14,1) | 1,383 [0,904; 2,115], 0,1329 | 79/423 (18,7) | 55/416 (13,2) | 1,385 [0,981; 1,955], 0,0630 | 0,999 [0,578; 1,726] | 0,9959 |
| Hyponatriämie | 23/246 (9,3) | 14/249 (5,6) | 1,410 [0,724; 2,745], 0,3094 | 21/423 (5,0) | 13/416 (3,1) | 1,607 [0,805; 3,211], 0,1747 | 0,877 [0,336; 2,293] | 0,7896 |
| Untersuchungen | 53/246 (21,5) | 52/249 (20,9) | 0,837 [0,569; 1,232], 0,3724 | 96/423 (22,7) | 84/416 (20,2) | 1,046 [0,780; 1,401], 0,7511 | 0,80 [0,493; 1,299] | 0,3674 |
| Lipase erhöht | 19/246 (7,7) | 10/249 (4,0) | 1,612 [0,746; 3,483], 0,2201 | 43/423 (10,2) | 31/416 (7,5) | 1,285 [0,809; 2,040], 0,2821 | 1,254 [0,511; 3,081] | 0,6210 |
| Alaninamino-transferase erhöht | 13/246 (5,3) | 5/249 (2,0) | 2,443 [0,870; 6,862], 0,0799 | 21/423 (5,0) | 5/416 (1,2) | 4,117 [1,552; 10,925], 0,0020 | 0,593 [0,143; 2,457] | 0,4715 |
| Amylase erhöht | 12/246 (4,9) | 5/249 (2,0) | 1,823 [0,636; 5,223], 0,2564 | 31/423 (7,3) | 14/416 (3,4) | 2,131 [1,133; 4,008], 0,0160 | 0,855 [0,251; 2,920] | 0,8032 |
| Aspartatamino-transferase erhöht | 10/246 (4,1) | 4/249 (1,6) | 2,465 [0,773; 7,861], 0,1146 | 15/423 (3,5) | 7/416 (1,7) | 2,118 [0,864; 5,195], 0,0932 | 1,164 [0,269; 5,042] | 0,8393 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Neutrophilen-zahl vermindert | 1/246 (0,4) | 11/249 (4,4) | 0,079 [0,010; 0,612], 0,0018 | 3/423 (0,7) | 18/416 (4,3) | 0,157 [0,046; 0,531], 0,0006 | 0,503 [0,046; 5,509] | 0,5738 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 43/246 (17,5) | 28/249 (11,2) | 1,239 [0,767; 2,001], 0,3806 | 54/423 (12,8) | 78/416 (18,8) | 0,639 [0,452; 0,905], 0,0110 | 1,939 [1,073; 3,505] | 0,0283 |
| Diarrhö | 21/246 (8,5) | 10/249 (4,0) | 1,595 [0,746; 3,411], 0,2242 | 19/423 (4,5) | 24/416 (5,8) | 0,759 [0,415; 1,387], 0,3685 | 2,101 [0,796; 5,546] | 0,1336 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 41/246 (16,7) | 20/249 (8,0) | 1,533 [0,895; 2,628], 0,1170 | 57/423 (13,5) | 36/416 (8,7) | 1,502 [0,989; 2,281], 0,0547 | 1,021 [0,516; 2,018] | 0,9532 |
| Gefäß-erkrankungen | 39/246 (15,9) | 35/249 (14,1) | 0,994 [0,628; 1,572], 0,9801 | 23/423 (5,4) | 77/416 (18,5) | 0,259 [0,163; 0,413], < 0,0001 | 3,838 [1,997; 7,375] | < 0,0001 |
| Hypertonie | 31/246 (12,6) | 28/249 (11,2) | 1,025 [0,613; 1,713], 0,9218 | 15/423 (3,5) | 69/416 (16,6) | 0,189 [0,108; 0,331], < 0,0001 | 5,423 [2,536; 11,597] | < 0,0001 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen | 31/246 (12,6) | 32/249 (12,9) | 0,743 [0,452; 1,223], 0,2415 | 45/423 (10,6) | 70/416 (16,8) | 0,600 [0,412; 0,873], 0,0069 | 1,238 [0,664; 2,310] | 0,5016 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 27/246 (11,0) | 27/249 (10,8) | 0,783 [0,457; 1,341], 0,3713 | 35/423 (8,3) | 64/416 (15,4) | 0,506 [0,335; 0,765], 0,0010 | 1,547 [0,785; 3,049] | 0,2071 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes | 28/246 (11,4) | 18/249 (7,2) | 1,383 [0,763; 2,508], 0,2833 | 22/423 (5,2) | 44/416 (10,6) | 0,445 [0,266; 0,745], 0,0016 | 3,108 [1,415; 6,827] | 0,0047 |
| Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-syndrom | 19/246 (7,7) | 16/249 (6,4) | 1,068 [0,548; 2,083], 0,8458 | 2/423 (0,5) | 33/416 (7,9) | 0,054 [0,013; 0,226], < 0,0001 | 19,778 [4,089; 95,657] | 0,0002 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabrei-chungsort | 26/246 (10,6) | 40/249 (16,1) | 0,508 [0,309; 0,836], 0,0067 | 52/423 (12,3) | 84/416 (20,2) | 0,556 [0,393; 0,787], 0,0008 | 0,914 [0,498; 1,676] | 0,7706 |
| Ermüdung | 11/246 (4,5) | 15/249 (6,0) | 0,575 [0,263; 1,259], 0,1613 | 27/423 (6,4) | 40/416 (9,6) | 0,629 [0,385; 1,025], 0,0607 | 0,914 [0,363; 2,302] | 0,8489 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Asthenie | 9/246 (3,7) | 10/249 (4,0) | 0,701 [0,281; 1,744], 0,4422 | 10/423 (2,4) | 15/416 (3,6) | 0,645 [0,289; 1,436], 0,2788 | 1,087 [0,323; 3,662] | 0,8931 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 23/246 (9,3) | 19/249 (7,6) | 0,933 [0,507; 1,719], 0,8250 | 29/423 (6,9) | 23/416 (5,5) | 1,106 [0,638; 1,919], 0,7183 | 0,844 [0,371; 1,919] | 0,6851 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 20/246 (8,1) | 7/249 (2,8) | 2,518 [1,061; 5,973], 0,0301 | 17/423 (4,0) | 11/416 (2,6) | 1,479 [0,692; 3,161], 0,3093 | 1,703 [0,539; 5,379] | 0,3646 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 18/246 (7,3) | 27/249 (10,8) | 0,578 [0,318; 1,052], 0,0694 | 44/423 (10,4) | 39/416 (9,4) | 1,080 [0,701; 1,663], 0,7262 | 0,535 [0,256; 1,119] | 0,0968 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 15/246 (6,1) | 17/249 (6,8) | 0,697 [0,347; 1,402], 0,3094 | 17/423 (4,0) | 20/416 (4,8) | 0,804 [0,421; 1,537], 0,5085 | 0,867 [0,335; 2,247] | 0,7688 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 13/246 (5,3) | 38/249 (15,3) | 0,265 [0,140; 0,502], < 0,0001 | 37/423 (8,7) | 70/416 (16,8) | 0,485 [0,326; 0,723], 0,0003 | 0,546 [0,257; 1,160] | 0,1154 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Anämie | 8/246 (3,3) | 16/249 (6,4) | 0,403 [0,170; 0,952], 0,0325 | 23/423 (5,4) | 36/416 (8,7) | 0,614 [0,364; 1,037], 0,0653 | 0,656 [0,240; 1,798] | 0,4129 |
| Neutropenie | 2/246 (0,8) | 10/249 (4,0) | 0,150 [0,033; 0,687], 0,0049 | 4/423 (0,9) | 21/416 (5,0) | 0,172 [0,059; 0,503], 0,0003 | 0,872 [0,136; 5,591] | 0,8852 |
| Thrombozyto-penie | 2/246 (0,8) | 11/249 (4,4) | 0,160 [0,035; 0,726], 0,0066 | 4/423 (0,9) | 20/416 (4,8) | 0,186 [0,064; 0,544], 0,0006 | 0,860 [0,134; 5,502] | 0,8736 |
| Erkrankungen des Nerven-systems | 13/246 (5,3) | 11/249 (4,4) | 0,935 [0,417; 2,100], 0,8722 | 35/423 (8,3) | 27/416 (6,5) | 1,249 [0,756; 2,065], 0,3843 | 0,749 [0,289; 1,939] | 0,5510 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 13/61 (21,3) | 11/66 (16,7) | 0,922 [0,407; 2,089], 0,8466 | 18/72 (25,0) | 11/70 (15,7) | 1,15 [0,54; 2,46], 0,7186 | 0,802 [0,263; 2,445] | 0,6977 |
| Hypo-phosphatämie | 4/61 (6,6) | 1/66 (1,5) | 2,863 [0,312; 26,322], 0,3322 | 4/72 (5,6) | 1/70 (1,4) | 2,92 [0,32; 26,31], 0,3179 | 0,980 [0,043; 22,362] | 0,9901 |
| Untersuchungen | 12/61 (19,7) | 9/66 (13,6) | 1,108 [0,463; 2,651], 0,8170 | 20/72 (27,8) | 16/70 (22,9) | 0,86 [0,44; 1,68], 0,6544 | 1,288 [0,429; 3,871] | 0,6516 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 11/61 (18,0) | 10/66 (15,2) | 0,638 [0,261; 1,559], 0,3216 | 7/72 (9,7) | 7/70 (10,0) | 0,57 [0,19; 1,73], 0,3178 | 1,119 [0,270; 4,634] | 0,8764 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 9/61 (14,8) | 4/66 (6,1) | 1,662 [0,494; 5,593], 0,4070 | 7/72 (9,7) | 14/70 (20,0) | 0,32 [0,13; 0,81], 0,0117 | 5,194 [1,136; 23,737] | 0,0336 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabrei-chungsort | 8/61 (13,1) | 11/66 (16,7) | 0,519 [0,204; 1,321], 0,1626 | 17/72 (23,6) | 13/70 (18,6) | 0,91 [0,44; 1,90], 0,8101 | 0,570 [0,174; 1,868] | 0,3535 |
| Asthenie | 3/61 (4,9) | 4/66 (6,1) | 0,681 [0,150; 3,099], 0,6177 | 3/72 (4,2) | 6/70 (8,6) | 0,37 [0,09; 1,49], 0,1450 | 1,841 [0,234; 14,506] | 0,5625 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 8/61 (13,1) | 7/66 (10,6) | 0,704 [0,243; 2,039], 0,5152 | 3/72 (4,2) | 6/70 (8,6) | 0,33 [0,08; 1,35], 0,1072 | 2,133 [0,364; 12,506] | 0,4011 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 6/61 (9,8) | 1/66 (1,5) | 5,259 [0,627; 44,110], 0,0879 | 4/72 (5,6) | 1/70 (1,4) | 3,06 [0,34; 27,61], 0,2946 | 1,719 [0,081; 36,613] | 0,7286 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[1] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Gefäß-erkrankungen | 6/61 (9,8) | 9/66 (13,6) | 0,587 [0,207; 1,669], 0,3120 | 23/72 (31,9) | 9/70 (12,9) | 2,43 [1,12; 5,28], 0,0210 | 0,242 [0,066; 0,886] | 0,0322 |
| Hypertonie | 4/61 (6,6) | 8/66 (12,1) | 0,476 [0,142; 1,593], 0,2177 | 21/72 (29,2) | 7/70 (10,0) | 2,92 [1,23; 6,90], 0,0106 | 0,163 [0,037; 0,720] | 0,0166 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 5/61 (8,2) | 11/66 (16,7) | 0,218 [0,072; 0,655], 0,0035 | 7/72 (9,7) | 4/70 (5,7) | 1,58 [0,46; 5,44], 0,4625 | 0,138 [0,026; 0,723] | 0,0191 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5/61 (8,2) | 3/66 (4,5) | 1,218 [0,280; 5,297], 0,7920 | 4/72 (5,6) | 4/70 (5,7) | 0,94 [0,23; 3,76], 0,9299 | 1,296 [0,171; 9,847] | 0,8023 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 4/61 (6,6) | 10/66 (15,2) | 0,345 [0,106; 1,118], 0,0641 | 8/72 (11,1) | 4/70 (5,7) | 1,71 [0,51; 5,73], 0,3770 | 0,202 [0,037; 1,092] | 0,0631 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 3/61 (4,9) | 4/66 (6,1) | 0,398 [0,085; 1,878], 0,2311 | 6/72 (8,3) | 1/70 (1,4) | 5,94 [0,71; 49,49], 0,0614 | 0,067 [0,005; 0,926] | 0,0437 |

| UE Grad ≥ 3 bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 2/61 (3,3) | 7/66 (10,6) | 0,198 [0,040; 0,992], 0,0308 | 5/72 (6,9) | 25/70 (35,7) | 0,11 [0,04; 0,28], < 0,0001 | 1,800 [0,275; 11,764] | 0,5394 |
| Anämie | 2/61 (3,3) | 4/66 (6,1) | 0,328 [0,057; 1,878], 0,1909 | 4/72 (5,6) | 17/70 (24,3) | 0,13 [0,04; 0,39], < 0,0001 | 2,523 [0,313; 20,312] | 0,3845 |

Quellen: [27, 28]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE auf Ebene der SOC und PT – Indirekte Vergleiche

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab+Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 46/320 (14,4) | 22/320 (6,9) | 1,621 [0,972; 2,701], 0,0613 | 31/429 (7,2) | 40/425 (9,4) | 0,66 [0,41; 1,06], 0,086 | 2,456 [1,223; 4,934] | 0,0116 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 38/320 (11,9) | 21/320 (6,6) | 1,477 [0,865; 2,524], 0,1506 | 34/429 (7,9) | 28/425 (6,6) | 1,07 [0,65; 1,76], 0,795 | 1,380 [0,664; 2,868] | 0,3876 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media-stinums | 26/320 (8,1) | 30/320 (9,4) | 0,735 [0,434; 1,245], 0,2509 | 24/429 (5,6) | 15/425 (3,5) | 1,42 [0,74; 2,70], 0,292 | 0,518 [0,225; 1,192] | 0,1220 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabrei-chungsort | 17/320 (5,3) | 22/320 (6,9) | 0,623 [0,330; 1,178], 0,1419 | 16/429 (3,7) | 16/425 (3,8) | 0,90 [0,45; 1,81], 0,777 | 0,692 [0,270; 1,777] | 0,4445 |
| Herz-erkrankungen | 16/320 (5,0) | 11/320 (3,4) | 1,136 [0,525; 2,456], 0,7459 | 21/429 (4,9) | 14/425 (3,3) | 1,35 [0,69; 2,66], 0,381 | 0,841 [0,302; 2,345] | 0,7413 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | 16/320 (5,0) | 17/320 (5,3) | 0,757 [0,381; 1,504], 0,4254 | 25/429 (5,8) | 17/425 (4,0) | 1,32 [0,71; 2,45], 0,374 | 0,573 [0,227; 1,446] | 0,2385 |
| Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochenerkran-kungen | 15/320 (4,7) | 17/320 (5,3) | 0,715 [0,356; 1,436], 0,3434 | 13/429 (3,0) | 5/425 (1,2) | 2,38 [0,85; 6,69], 0,100 | 0,30 [0,086; 1,044] | 0,0584 |
| Erkrankungen des Nerven-systems | 15/320 (4,7) | 11/320 (3,4) | 1,155 [0,528; 2,527], 0,7176 | 20/429 (4,7) | 11/425 (2,6) | 1,66 [0,80; 3,47], 0,177 | 0,696 [0,238; 2,034] | 0,5076 |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | 13/320 (4,1) | 7/320 (2,2) | 1,668 [0,664; 4,191], 0,2707 | 20/429 (4,7) | 8/425 (1,9) | 2,33 [1,03; 5,30], 0,043 | 0,716 [0,209; 2,456] | 0,5951 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 8/320 (2,5) | 13/320 (4,1) | 0,478 [0,197; 1,157], 0,0944 | 21/429 (4,9) | 7/425 (1,6) | 2,80 [1,19; 6,58], 0,019 | 0,171 [0,050; 0,584] | 0,0049 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 3/320 (0,9) | 16/320 (5,0) | 0,162 [0,047; 0,557], 0,0010 | 3/429 (0,7) | 11/425 (2,6) | 0,24 [0,07; 0,86], 0,028 | 0,675 [0,116; 3,928] | 0,6618 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)]<br>SOC<br>PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib<br>CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 40/246 (16,3) | 20/249 (8,0) | 1,485 [0,865; 2,552], 0,1493 | 59/423 (13,9) | 30/416 (7,2) | 1,880 [1,211; 2,920], 0,0043 | 0,790 [0,393; 1,586] | 0,5074 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 33/246 (13,4) | 34/249 (13,7) | 0,731 [0,451; 1,185], 0,2025 | 48/423 (11,3) | 75/416 (18,0) | 0,588 [0,409; 0,846], 0,0038 | 1,243 [0,679; 2,275] | 0,4803 |
| Progression einer bösartigen Neubildung | 27/246 (11,0) | 28/249 (11,2) | 0,753 [0,442; 1,284], 0,2965 | 36/423 (8,5) | 67/416 (16,1) | 0,492 [0,328; 0,739], 0,0005 | 1,530 [0,783; 2,992] | 0,2133 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 25/246 (10,2) | 17/249 (6,8) | 1,219 [0,656; 2,265], 0,5302 | 54/423 (12,8) | 40/416 (9,6) | 1,294 [0,859; 1,948], 0,2164 | 0,942 [0,448; 1,980] | 0,8748 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti-nums | 19/246 (7,7) | 28/249 (11,2) | 0,568 [0,317; 1,020], 0,0551 | 49/423 (11,6) | 39/416 (9,4) | 1,219 [0,800; 1,858], 0,3557 | 0,466 [0,227; 0,958] | 0,0377 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 13/246 (5,3) | 14/249 (5,6) | 0,745 [0,349; 1,592], 0,4459 | 19/423 (4,5) | 11/416 (2,6) | 1,589 [0,754; 3,345], 0,2191 | 0,469 [0,162; 1,358] | 0,1627 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12/246 (4,9) | 19/249 (7,6) | 0,480 [0,232; 0,994], 0,0436 | 37/423 (8,7) | 32/416 (7,7) | 1,094 [0,681; 1,758], 0,7091 | 0,439 [0,184; 1,046] | 0,0630 |
| Herzerkrankungen | 11/246 (4,5) | 9/249 (3,6) | 0,915 [0,377; 2,222], 0,8448 | 15/423 (3,5) | 11/416 (2,6) | 1,320 [0,606; 2,876], 0,4837 | 0,693 [0,213; 2,256] | 0,5428 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 11/246 (4,5) | 5/249 (2,0) | 1,918 [0,664; 5,540], 0,2206 | 14/423 (3,3) | 12/416 (2,9) | 1,106 [0,511; 2,395], 0,7969 | 1,734 [0,467; 6,441] | 0,4109 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 11/246 (4,5) | 13/249 (5,2) | 0,664 [0,296; 1,489], 0,3172 | 31/423 (7,3) | 24/416 (5,8) | 1,225 [0,719; 2,089], 0,4545 | 0,542 [0,206; 1,427] | 0,2149 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 11/246 (4,5) | 9/249 (3,6) | 1,097 [0,453; 2,657], 0,8371 | 34/423 (8,0) | 16/416 (3,8) | 2,036 [1,122; 3,693], 0,0169 | 0,539 [0,185; 1,565] | 0,2557 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 5/246 (2,0) | 11/249 (4,4) | 0,334 [0,115; 0,968], 0,0341 | 19/423 (4,5) | 22/416 (5,3) | 0,819 [0,443; 1,515], 0,5245 | 0,408 [0,119; 1,395] | 0,1529 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems | 3/246 (1,2) | 15/249 (6,0) | 0,169 [0,049; 0,586], 0,0015 | 10/423 (2,4) | 11/416 (2,6) | 0,840 [0,356; 1,983], 0,6911 | 0,201 [0,044; 0,910] | 0,0373 |
| Gefäß-erkrankungen | 11/246 (4,5) | 8/249 (3,2) | 1,132 [0,453; 2,830], 0,7904 | 10/423 (2,4) | 8/416 (1,9) | 1,158 [0,456; 2,941], 0,7576 | 0,978 [0,265; 3,612] | 0,9728 |
| *Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avelumab+Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)* | | | | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 9/61 (14,8) | 10/66 (15,2) | 0,553 [0,215; 1,417], 0,2120 | 5/72 (6,9) | 6/70 (8,6) | 0,51 [0,15; 1,70], 0,2654 | 1,084 [0,233; 5,043] | 0,9178 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 8/61 (13,1) | 8/66 (12,1) | 0,599 [0,214; 1,675], 0,3239 | 3/72 (4,2) | 5/70 (7,1) | 0,38 [0,09; 1,64], 0,1799 | 1,576 [0,266; 9,338] | 0,6161 |

| SUE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(1)] SOC PT | RCT mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib CA209-9ER | | | RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie | | | Indirekter Vergleich nach Bucher | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab+ Cabozantinib | Sunitinib | Nivolumab+ Cabozantinib vs. Sunitinib | zweckmäßige Vergleichs-therapie | Sunitinib | Zweckmäßige Vergleichs-therapie vs. Sunitinib | Nivolumab+Cabozantinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95 %-KI], p-Wert | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Erkrankungen des Nerven-systems | 5/61 (8,2) | 2/66 (3,0) | 2,605 [0,505; 13,431], 0,2336 | 6/72 (8,3) | 3/70 (4,3) | 1,77 [0,44; 7,14], 0,4142 | 1,472 [0,171; 12,664] | 0,7249 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media-stinums | 5/61 (8,2) | 8/66 (12,1) | 0,510 [0,164; 1,587], 0,2369 | 9/72 (12,5) | 4/70 (5,7) | 1,80 [0,55; 5,89], 0,3238 | 0,283 [0,055; 1,462] | 0,1320 |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | 4/61 (6,6) | 3/66 (4,5) | 1,123 [0,247; 5,095], 0,8808 | 3/72 (4,2) | 9/70 (12,9) | 0,25 [0,07; 0,93], 0,0266 | 4,492 [0,614; 32,885] | 0,1391 |
| Leber- und Gallenerkran-kungen | 4/61 (6,6) | 1/66 (1,5) | 3,304 [0,361; 30,254], 0,2634 | 4/72 (5,6) | 1/70 (1,4) | 2,76 [0,30; 25,08], 0,3477 | 1,197 [0,052; 27,399] | 0,9103 |

Quellen: [27, 28]

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

(1) Patienten mit jeglichem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende außer SUE (bis 100 Tage nach Behandlungsende); Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende; Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.

***Zusatzanalyse 2: Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE und spezifischen immunvermittelten UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren***

*Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus CA209-9ER*

Tabelle 4-141: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer UE unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Jegliches spezifisches UE | 320 | 300 (93,8) | 20 (6,3) | 1,15 [0,95; 1,38] | 320 | 268 (83,8) | 52 (16,3) | 1,28 [0,76; 1,77] | 1,325 [1,119; 1,570] | 0,009 |
| Endokrine UE | 320 | 148 (46,3) | 172 (53,8) | 17,87 [12,45; N.A.] | 320 | 119 (37,2) | 201 (62,8) | 20,93 [13,37; N.A.] | 1,150 [0,901; 1,467] | 0,2563 |
| Gastrointesti-nale UE | 320 | 211 (65,9) | 109 (34,1) | 5,39 [4,47; 6,77] | 320 | 159 (49,7) | 161 (50,3) | 8,84 [6,24; 14,03] | 1,246 [1,012; 1,535] | 0,0379 |
| Hepatische UE | 320 | 147 (45,9) | 173 (54,1) | 24,80 [10,55; N.A.] | 320 | 90 (28,1) | 230 (71,9) | 30,59 [N.A.; N.A.] | 1,731 [1,328; 2,256] | < 0,0001 |
| Pulmonale UE | 320 | 18 (5,6) | 302 (94,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,203 [1,530, 17,691] | 0,0032 |
| UE der Nieren | 320 | 65 (20,3) | 255 (79,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 57 (17,8) | 263 (82,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,959 [0,668; 1,377] | 0,8186 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| UE der Haut | 320 | 218 (68,1) | 102 (31,9) | 2,60 [2,17; 3,55] | 320 | 166 (51,9) | 154 (48,1) | 6,31 [5,06; 9,69] | 1,455 [1,186; 1,785] | 0,0003 |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen | 320 | 11 (3,4) | 309 (96,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,405 [0,539; 3,662] | 0,4846 |
| Spezifische UE Grad ≥ 3 | 320 | 112 (35,0) | 208 (65,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 69 (21,6) | 251 (78,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,487 [1,099; 2,012] | 0,0098 |
| Endokrine UE Grad ≥ 3 | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,322 [0,784; 50,988] | 0,0478 |
| Gastrointesti-nale UE Grad ≥ 3 | 320 | 30 (9,4) | 290 (90,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 15 (4,7) | 305 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,571 [0,838; 2,946] | 0,1552 |
| Hepatische UE Grad ≥ 3 | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 22 (6,9) | 298 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,721 [1,021; 2,900] | 0,0391 |
| Pulmonale UE Grad ≥ 3 | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,063 [0,400; 10,653] | 0,3769 |
| UE der Nieren Grad ≥ 3 | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,154 [0,368; 3,617] | 0,8063 |
| UE der Haut Grad ≥ 3 | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 26 (8,1) | 294 (91,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,193 [0,716; 1,987] | 0,4982 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen Grad ≥ 3 | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1495 |
| Spezifische SUE | 320 | 51 (15,9) | 269 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,347 [1.382; 3.987] | 0,0012 |
| Endokrine SUE | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0091 |
| Gastrointesti-nale SUE | 320 | 17 (5,3) | 303 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 7,168 [1,650; 31,139] | 0,0022 |
| Hepatische SUE | 320 | 9 (2,8) | 311 (07,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,368 [0,483; 3,872] | 0,5539 |
| Pulmonale SUE | 320 | 9 (2,8) | 311 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,471 [0,667; 9,152] | 0,1615 |
| SUE der Nieren | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,564 [0,177; 1,791] | 0,3246 |
| SUE der Haut | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0166 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Schwerwiegende Hypersensitivität / Infusionsreaktionen | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,491 [0,044; 5,435] | 0,5536 |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches spezifisches UE | 246 | 229 (93,1) | 17 (6,9) | 1,08 [0,95; 1,38] | 249 | 203 (81,5) | 46 (18,5) | 1,02 [0,72; 2,04] | 1,337 [1,105; 1,618] | 0,0027 |
| Endokrine UE | 246 | 113 (45,9) | 133 (54,1) | 17,05 [8,38; N.A.] | 249 | 90 (36,1) | 159 (63,9) | 20,93 [11,70; N.A.] | 1,145 [0,868; 1,512] | 0,3367 |
| Gastrointestinale UE | 246 | 155 (63,0) | 91 (37,0) | 5,55 [4,67; 7,75] | 249 | 121 (48,6) | 128 (51,4) | 8,84 [6,47; 14,72] | 1,145 [0,902; 1,452] | 0,2638 |
| Hepatische UE | 246 | 113 (45,9) | 133 (54,1) | 20,30 [8,31; N.A.] | 249 | 63 (25,3) | 186 (74,7) | 30,59 [N.A.; N.A.] | 1,907 [1,400; 2,596] | < 0,0001 |
| Pulmonale UE | 246 | 16 (6,5) | 230 (93,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,434 [1,289; 15,249] | 0,0098 |
| UE der Nieren | 246 | 49 (19,9) | 197 (80,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 43 (17,3) | 206 (82,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,904 [0,598; 1,365] | 0,6300 |
| UE der Haut | 246 | 163 (66,3) | 83 (33,7) | 2,96 [2,20; 4,14] | 249 | 119 (47,8) | 130 (52,2) | 7,49 [5,32; 13,17] | 1,536 [1,212; 1,948] | 0,0004 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,236 [0,428; 3,574] | 0,6946 |
| Spezifische UE Grad ≥ 3 | 246 | 88 (35,8) | 158 (64,2) | N.A. [23;29; N.A.] | 249 | 49 (19,7) | 200 (80,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,635 [1;151; 2;322] | 0,0055 |
| Endokrine UE Grad ≥ 3 | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,795 [0,711; 47,241] | 0,0631 |
| Gastrointesti-nale UE Grad ≥ 3 | 246 | 22 (8,9) | 224 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 10 (4,0) | 239 (96,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,686 [0,793; 3,583] | 0,1698 |
| Hepatische UE Grad ≥ 3 | 246 | 31 (12,6) | 215 (87,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,802 [0,984; 3,301] | 0,0530 |
| Pulmonale UE Grad ≥ 3 | 246 | 4 (1,6) | 242 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,510 [0,275, 8,302] | 0,6328 |
| UE der Nieren Grad ≥ 3 | 246 | 6 (2,4) | 240 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,073 [0,300; 3,830] | 0,9133 |
| UE der Haut Grad ≥ 3 | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 16 (6,4) | 233 (93,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,462 [0,782; 2,734] | 0,2310 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen Grad ≥ 3 | 246 | 0 | 246 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1485 |
| Spezifische SUE | 246 | 37 (15,0) | 209 (85,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 15 (6,0) | 234 (94,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,116 [1,159; 3,863] | 0,0126 |
| Endokrine SUE | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0090 |
| Gastrointesti-nale SUE | 246 | 11 (4,5) | 235 (95,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 9,311 [1,198; 72,329] | 0,0094 |
| Hepatische SUE | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,598 [0,466; 5,478] | 0,4515 |
| Pulmonale SUE | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,865 [0,480; 7,245] | 0,3602 |
| SUE der Nieren | 246 | 3 (1,2) | 243 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 6 (2,4) | 243 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,354 [0,088; 1,428] | 0,1277 |
| SUE der Haut | 246 | 3 (1,2) | 243 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1245 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | HR (2) [95 %-KI] | p-Wert (3) |
| Schwerwiegende Hypersensitivität / Infusionsreaktionen | 246 | 1 (0,4) | 245 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,489 [0,044; 5,401] | 0,5513 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand* 1; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell, stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1–2, 3–6), PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder nicht bestimmbar) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt)

(3) Log-rank Test, stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1–2, 3–6), PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder nicht bestimmbar) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt)

Tabelle 4-142: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE) unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in CA209-9ER – RCT für indirekte Vergleiche

| **imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |
| *Patienten mit jeglichem Risikoprofil* | | | | | | | | | | |
| Jegliches imUE | 320 | 160 (50,0) | 160 (50,0) | 15,61 [8,34; 20,63] | 320 | 40 (12,5) | 280 (87,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,500 [3,176; 6,374] | < 0,0001 |
| Endokrine imUE | 320 | 105 (32,8) | 215 (67,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 32 (10,0) | 288 (90,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,313 [2,227; 4,930] | < 0,0001 |
| Pneumonitis | 320 | 12 (3,8) | 308 (96,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 10,189 [1,324; 78,432] | 0,0057 |
| Diarrhö/Colitis | 320 | 19 (5,9) | 301 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 13,534 [1,800; >99,999] | 0,0010 |
| Hepatitis | 320 | 36 (11,3) | 284 (88,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,976 [2,213; 11,188] | < 0,0001 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,508 [0,360; 6,322] | 0,5716 |
| Rash | 320 | 35 (10,9) | 285 (89,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 15,640 [3,749; 65,240] | < 0,0001 |
| Hypersensitivi-tät | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1451 |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imUE Grad ≥ 3 | 320 | 44 (13,8) | 276 (86,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 3 (0,9) | 317 (99,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 12,929 [4,005; 41,738] | < 0,0001 |
| Endokrine imUE Grad ≥ 3 | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,322 [0,784; 50,988] | 0,0478 |
| Pneumonitis Grad ≥ 3 | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0477 |
| Diarrhö/Colitis Grad ≥ 3 | 320 | 6 (1,9) | 314 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0380 |
| Hepatitis Grad ≥ 3 | 320 | 21 (6,6) | 299 (93,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 10,022 [2,348; 42,783] | 0,0001 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung Grad ≥ 3 | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1694 |
| Rash Grad ≥ 3 | 320 | 7 (2,2) | 313 (97,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0254 |
| Hypersensitivi-tät Grad ≥ 3 | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imSUE | 320 | 29 (9,1) | 291 (90,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 12,402 [2,955; 52,055] | < 0,0001 |
| Endokrine imSUE | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0091 |
| Schwerwiegende Pneumonitis | 320 | 8 (2,5) | 312 (97,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,582 [0,822; 52,697] | 0,0405 |
| Schwerwiegende Diarrhö/ Colitis | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0446 |
| Schwerwiegende Hepatitis | 320 | 5 (1,6) | 315 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 1 (0,3) | 319 (99,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,788 [0,559; 41,031] | 0,1144 |
| Schwerwiegende Nephritis/ Nierenfunktionsstörung | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,2011 |
| Schwerwiegende Rash | 320 | 2 (0,6) | 318 (99,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,2998 |
| Schwerwiegende Hypersensitivität | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 320 | 0 | 320 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches imUE | 246 | 119 (48,4) | 127 (51,6) | 15,61 [7,10; N.A.] | 249 | 29 (11,6) | 220 (88,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,655 [3,101; 6,988] | < 0,0001 |
| Endokrine imUE | 246 | 82 (33,3) | 164 (66,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 23 (9,2) | 226 (90,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,569 [2,247; 5,670] | < 0,0001 |
| Pneumonitis | 246 | 10 (4,1) | 236 (95,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 7,893 [1,008; 61,798] | 0,0197 |
| Diarrhö/Colitis | 246 | 17 (6,9) | 229 (93,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0005 |
| Hepatitis | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 4 (1,6) | 245 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,028 [2,099; 17,305] | 0,0001 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung | 246 | 4 (1,6) | 242 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,516 [0,391; 31,587] | 0,2314 |
| Rash | 246 | 22 (8,9) | 224 (91,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 10,071 [2,363; 42,931] | 0,0001 |
| Hypersensitivi-tät | 246 | 2 (0,8) | 244 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1548 |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imUE Grad ≥ 3 | 246 | 34 (13,8) | 212 (86,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 3 (1,2) | 246 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 9,967 [3,056; 32,509] | < 0,0001 |
| Endokrine imUE Grad ≥ 3 | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,795 [0,711; 47,241] | 0,0631 |
| Pneumonitis Grad ≥ 3 | 246 | 4 (1,6) | 242 (98,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,1022 |
| Diarrhö/Colitis Grad ≥ 3 | 246 | 6 (2,4) | 240 (97,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0340 |
| Hepatitis Grad ≥ 3 | 246 | 13 (5,3) | 233 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,076 [1,368; 26,996] | 0,0069 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung Grad ≥ 3 | 246 | 1 (0,4) | 245 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,3214 |
| Rash Grad ≥ 3 | 246 | 5 (2,0) | 241 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0550 |
| Hypersensitivi-tät Grad ≥ 3 | 246 | 0 | 246 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Cabozantinib | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imSUE | 246 | 26 (10,6) | 220 (89,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 2 (0,8) | 247 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 11,025 [2,613, 46,506] | < 0,0001 |
| Endokrine imSUE | 246 | 8 (3,3) | 238 (96,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0090 |
| Schwerwiegende Pneumonitis | 246 | 7 (2,8) | 239 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,347 [0,656; 43,606] | 0,0795 |
| Schwerwiegende Diarrhö/ Colitis | 246 | 5 (2,0) | 241 (98,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,0423 |
| Schwerwiegende Hepatitis | 246 | 3 (1,2) | 243 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 1 (0,4) | 248 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,907 [0,302; 27,951] | 0,3326 |
| Schwerwiegende Nephritis/ Nierenfunktionsstörung | 246 | 1 (0,4) | 245 (99,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,4154 |
| Schwerwiegende Rash | 246 | 2 (0,8) | 244 (99,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,2361 |
| Schwerwiegende Hypersensitivität | 246 | 0 | 246 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | 249 | 0 | 249 (100) | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. [N.A.; N.A.] | N.A. |

| **imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende** | **Nivolumab+Cabozantinib** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI]** | **HR [2] [95 %-KI]** | **p-Wert [3]** |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand* 1; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell, für Patienten mit jeglichem Risikoprofil stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1–2, 3–6), PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder nicht bestimmbar) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt)

(3) Log-rank Test, für Patienten mit jeglichem Risikoprofil stratifiziert nach IMDC-Score (0, 1–2, 3–6), PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder nicht bestimmbar) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt)

*Ergebnisse für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus CA209-214*

Tabelle 4-143: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer UE unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches spezifisches UE | 423 | 365 (86,3) | 58 (13,7) | 0,95 [0,79; 1,35] | 416 | 352 (84,6) | 64 (15,4) | 0,72 [0,69; 0,76] | 0,938 [0,809; 1,086] | 0,3983 |
| Endokrine UE | 423 | 162 (38,3) | 261 (61,7) | N.A. [16,85; N.A.] | 416 | 135 (32,5) | 281 (67,5) | N.A. [17,71; N.A.] | 1,191 [0,947; 1,497] | 0,1310 |
| Gastrointesti-nale UE | 423 | 160 (37,8) | 263 (62,2) | N.A. [19,15; N.A.] | 416 | 228 (54,8) | 188 (45,2) | 6,47 [4,86; 8,38] | 0,554 [0,451; 0,679] | < 0,0001 |
| Hepatische UE | 423 | 92 (21,7) | 331 (78,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 66 (15,9) | 350 (84,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,384 [1,009; 1,899] | 0,0431 |
| Pulmonale UE | 423 | 32 (7,6) | 391 (92,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,346 [2,472; 16,291] | < 0,0001 |
| UE der Nieren | 423 | 73 (17,3) | 350 (82,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 63 (15,1) | 353 (84,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,098 [0,783; 1,539] | 0,5870 |
| UE der Haut | 423 | 236 (55,8) | 187 (44,2) | 4,86 [3,35; 8,31] | 416 | 246 (59,1) | 170 (40,9) | 3,88 [3,09; 6,47] | 0,905 [0,756; 1,082] | 0,2749 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,818 [0,876; 3,774] | 0,1045 |
| Spezifische UE Grad ≥ 3 | 423 | 116 (27,4) | 307 (72,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 93 (22,4) | 323 (77,6) | N.A. [25,95; N.A.] | 1,218 [0,926; 1,602] | 0,1573 |
| Endokrine UE Grad ≥ 3 | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 15,232 [3,645; 63,646] | < 0,0001 |
| Gastrointesti-nale UE Grad ≥ 3 | 423 | 23 (5,4) | 400 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 24 (5,8) | 392 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,926 [0,522; 1,642] | 0,7917 |
| Hepatische UE Grad ≥ 3 | 423 | 36 (8,5) | 387 (91,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 16 (3,8) | 400 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,214 [1,228; 3,990] | 0,0066 |
| Pulmonale UE Grad ≥ 3 | 423 | 8 (1,9) | 415 (98,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,862 [0,820; 18,191] | 0,0655 |
| UE der Nieren Grad ≥ 3 | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,954 [0,428; 2,126] | 0,9088 |
| UE der Haut Grad ≥ 3 | 423 | 21 (5,0) | 402 (95,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 38 (9,1) | 378 (90,9) | N.A. [25,95; N.A.] | 0,493 [0,288; 0,842] | 0,0082 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| Hypersensitivi-tät / Infusions-reaktionen Grad ≥ 3 | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,651 [0,109; 3,899] | 0,6362 |
| Spezifische SUE | 423 | 97 (22,9) | 326 (77,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,648 [2,925; 7,386] | < 0,0001 |
| Endokrine SUE | 423 | 33 (7,8) | 390 (92,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 16,389 [3,933; 68,287] | < 0,0001 |
| Gastrointesti-nale SUE | 423 | 25 (5,9) | 398 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 8,141 [2,457; 26,974] | < 0,0001 |
| Hepatische SUE | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 15,804 [2,097; >99,999] | 0,0003 |
| Pulmonale SUE | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 7,960 [1,830; 34,620] | 0,0010 |
| SUE der Nieren | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,296 [0,613; 2,742] | 0,4961 |
| UE der Haut | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,940 [0,715; 49,326] | 0,0605 |

| Spezifische UE bis 100 Tage nach Behand-lungsende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI] | HR (2) [95 %-KI] | p-Wert (3) |
| Schwerwiegende Hypersensitivität / Infusionsreaktionen | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,981 [0,061; 15,692] | 0,9894 |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell

(3) Log-rank Test

Tabelle 4-144: Zusatzanalyse 2 – Auftreten spezifischer immunvermittelter UE (imUE) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in CA209-214 – RCT für indirekte Vergleiche

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| *Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)* | | | | | | | | | | |
| Jegliches imUE | 423 | 349 (82,5) | 74 (17,5) | 1,41 [1,31; 1,68] | 416 | 314 (75,5) | 102 (24,5) | 1,51 [0,89; 2,07] | 1,116 [0,957; 1,300] | 0,1576 |
| Endokrine imUE | 423 | 150 (35,5) | 273 (64,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 114 (27,4) | 302 (72,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,336 [1,047; 1,705] | 0,0189 |
| Pneumonitis | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 6,141 [2,388; 15,792] | < 0,0001 |
| Diarrhö/Colitis | 423 | 160 (37,8) | 263 (62,2) | N.A. [19,15; N.A.] | 416 | 228 (54,8) | 188 (45,2) | 6,47 [4,86; 8,38] | 0,554 [0,451; 0,679] | < 0,0001 |
| Hepatitis | 423 | 83 (19,6) | 340 (80,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 53 (12,7) | 363 (87,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,557 [1,103; 2,198] | 0,0111 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung | 423 | 72 (17,0) | 351 (83,0) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 61 (14,7) | 355 (85,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,119 [0,795; 1,575] | 0,5158 |
| Rash | 423 | 153 (36,2) | 270 (63,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 99 (23,8) | 317 (76,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,696 [1,317; 2,185] | < 0,0001 |
| Hypersensitivi-tät | 423 | 20 (4,7) | 403 (95,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 11 (2,6) | 405 (97,4) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,753 [0,839; 3,661] | 0,1312 |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imUE Grad ≥ 3 | 423 | 109 (25,8) | 314 (74,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 59 (14,2) | 357 (85,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,868 [1,360; 2,566] | < 0,0001 |
| Endokrine imUE Grad ≥ 3 | 423 | 31 (7,3) | 392 (92,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 15,232 [3,645; 63,646] | < 0,0001 |
| Pneumonitis Grad ≥ 3 | 423 | 7 (1,7) | 416 (98,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,365 [0,699; 16,203] | 0,1080 |
| Diarrhö/Colitis Grad ≥ 3 | 423 | 23 (5,4) | 400 (94,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 24 (5,8) | 392 (94,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,926 [0,522; 1,642] | 0,7917 |
| Hepatitis Grad ≥ 3 | 423 | 30 (7,1) | 393 (92,9) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 2,440 [1,249; 4,767] | 0,0070 |
| Nephritis/ Nierenfunk-tionsstörung Grad ≥ 3 | 423 | 12 (2,8) | 411 (97,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,954 [0,428; 2,126] | 0,9088 |
| Rash Grad ≥ 3 | 423 | 18 (4,3) | 405 (95,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 5 (1,2) | 411 (98,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 3,290 [1,219; 8,877] | 0,0127 |
| Hypersensitivi-tät Grad ≥ 3 | 423 | 2 (0,5) | 421 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,651 [0,109; 3,899] | 0,6362 |

| imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende | Nivolumab+Ipilimumab | | | | Sunitinib | | | | Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | zensierte Patienten n (%) | Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] [95 %-KI] | HR [2] [95 %-KI] | p-Wert [3] |
| imSUE | 423 | 96 (22,7) | 327 (77,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 22 (5,3) | 394 (94,7) | N.A. [N.A.; N.A.] | 4,600 [2,893; 7,313] | < 0,0001 |
| Endokrine imSUE | 423 | 33 (7,8) | 390 (92,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 16,389 [3,933; 68,287] | < 0,0001 |
| Schwerwiegende Pneumonitis | 423 | 15 (3,5) | 408 (96,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 2 (0,5) | 414 (99,5) | N.A. [N.A.; N.A.] | 7,455 [1,705; 32,600] | 0,0017 |
| Schwerwiegende Diarrhö / Colitis | 423 | 25 (5,9) | 398 (94,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 3 (0,7) | 413 (99,3) | N.A. [N.A.; N.A.] | 8,141 [2,457; 26,974] | < 0,0001 |
| Schwerwiegende Hepatitis | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8 | N.A. [N.A.; N.A.] | 15,804 [2,097; >99,999] | 0,0003 |
| Schwerwiegende Nephritis/ Nierenfunktionsstörung | 423 | 16 (3,8) | 407 (96,2) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 12 (2,9) | 404 (97,1) | N.A. [N.A.; N.A.] | 1,296 [0,613; 2,742] | 0,4961 |
| Schwerwiegender Rash | 423 | 6 (1,4) | 417 (98,6) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 5,940 [0,715; 49,326] | 0,0605 |
| Schwerwiegende Hypersensitivität | 423 | 1 (0,2) | 422 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 416 | 1 (0,2) | 415 (99,8) | N.A. [N.A.; N.A.] | 0,981 [0,061; 15,692] | 0,9894 |

| **imUE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende** | **Nivolumab+Ipilimumab** | | | | **Sunitinib** | | | | **Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI]** | **N** | **Patienten mit Ereignis n (%)** | **zensierte Patienten n (%)** | **Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) [95 %-KI]** | **HR (2) [95 %-KI]** | **p-Wert (3)** |

HR: Hazard Ratio; IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; imUE: spezifisches immunvermitteltes UE; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelte Patienten; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

(2) Cox-Modell

(3) Log-rank Test

## Anhang 4-H: Ergänzende Analysen zu patientenberichteten Endpunkten

## Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome

### *Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS*

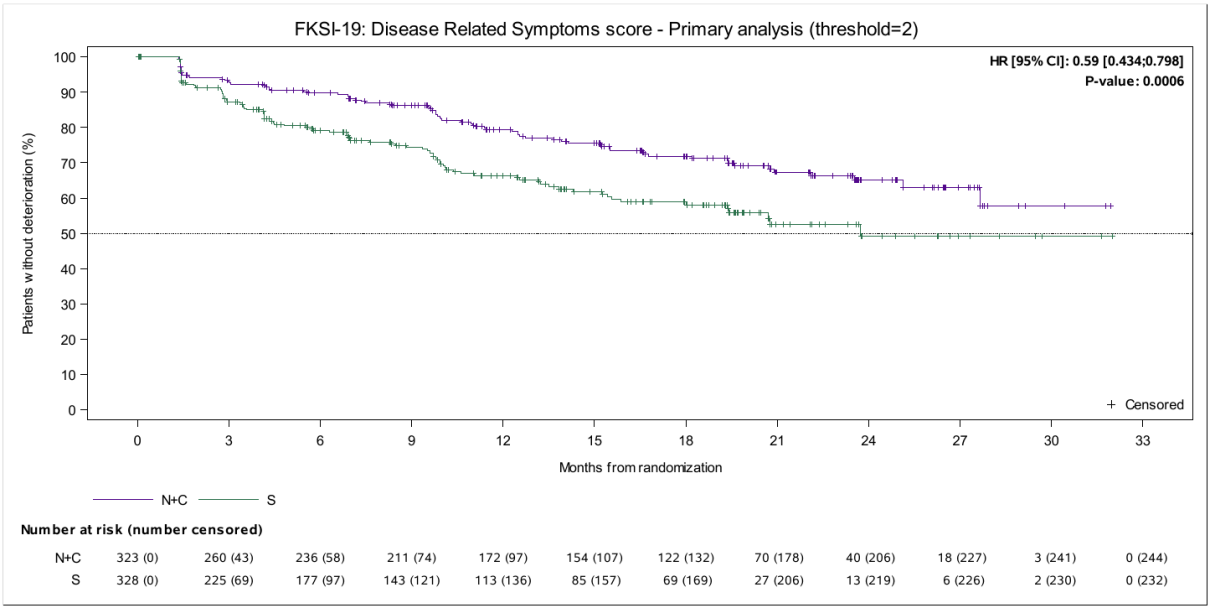



Abbildung 4-40: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um ≥ 2 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

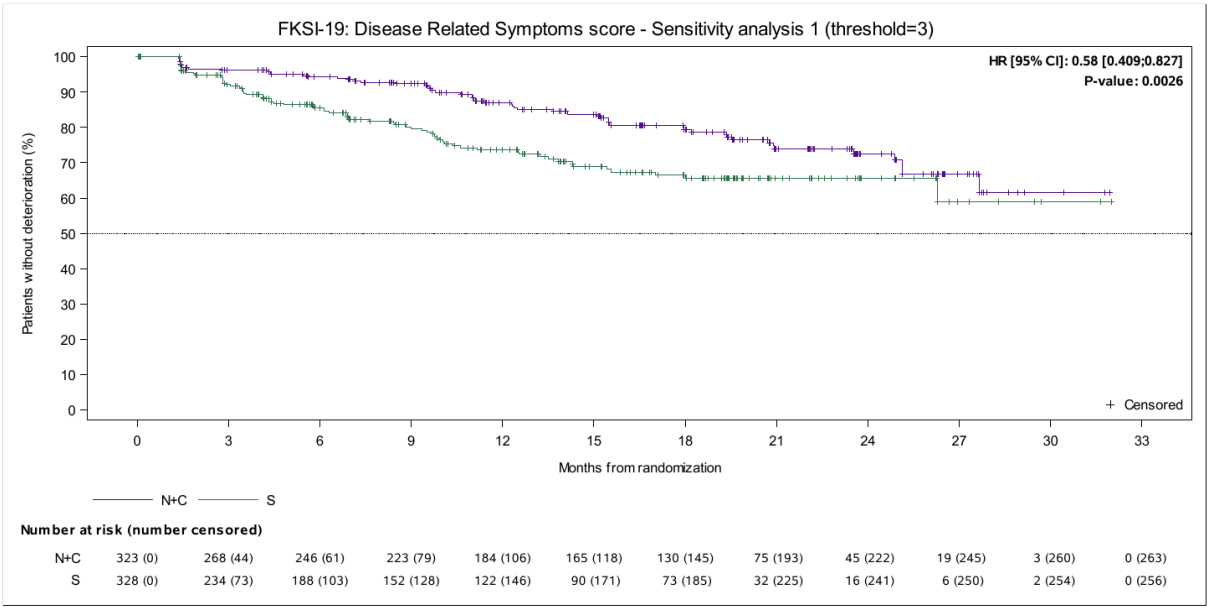



Abbildung 4-41: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um ≥ 3 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

***Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome: Zeitlicher Verlauf der Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS***

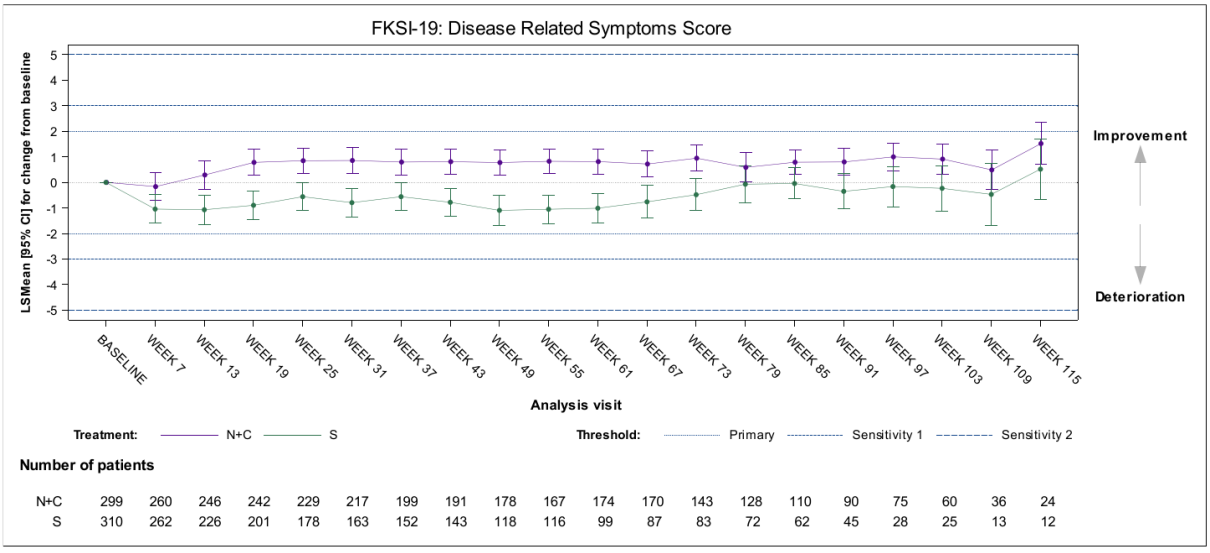
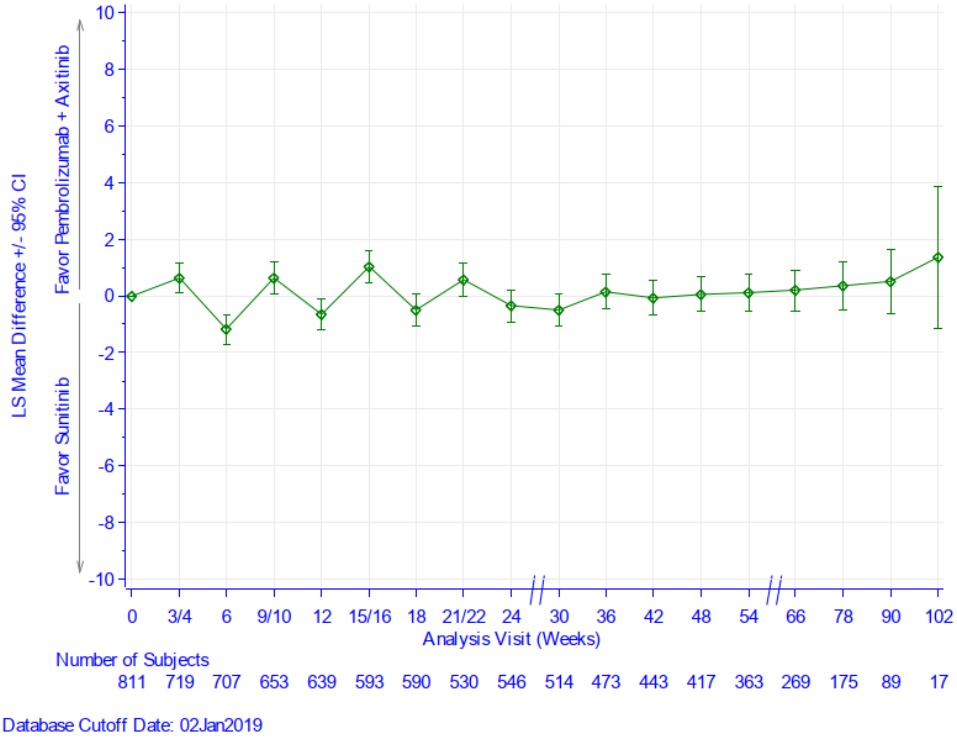



Abbildung 4-42: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil




Quelle: [27]

Abbildung 4-43: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der mittleren Differenz der krankheitsbedingten Symptome zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofi

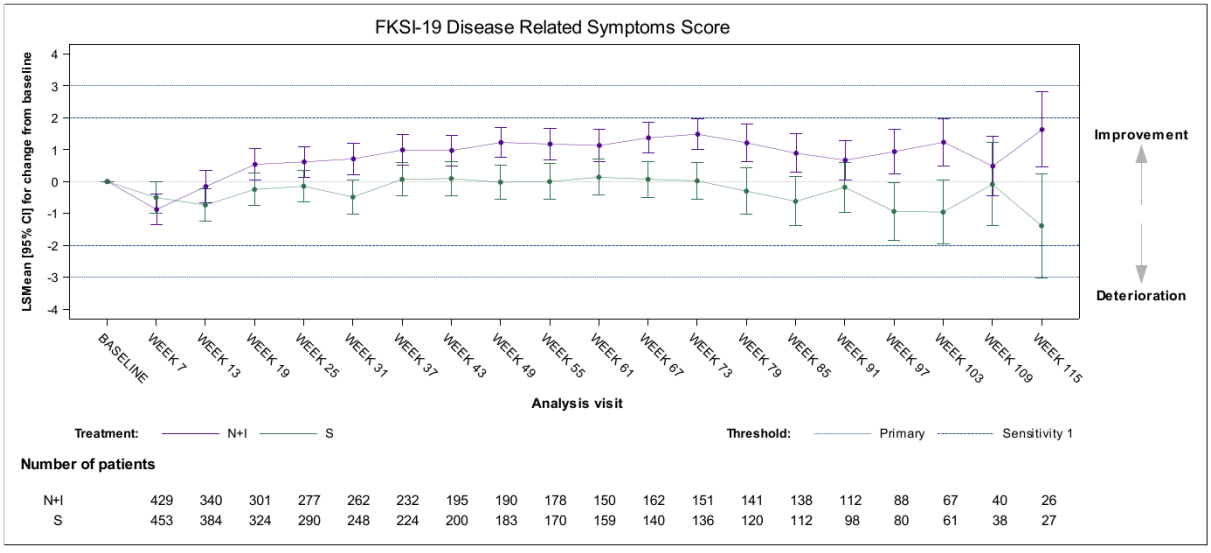
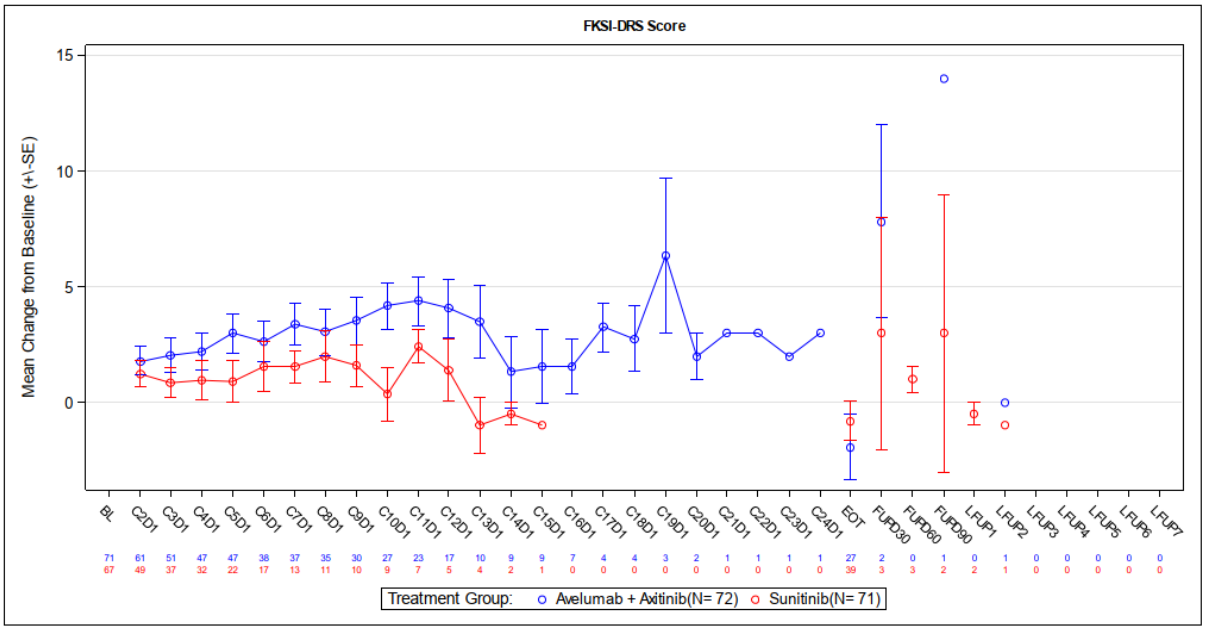



Abbildung 4-44: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil




Quelle: [28]

Abbildung 4-45: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt krankheitsbedingte Symptome – Zeitlicher Verlauf der krankheitsbedingten Symptome aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

## Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

### *Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS*

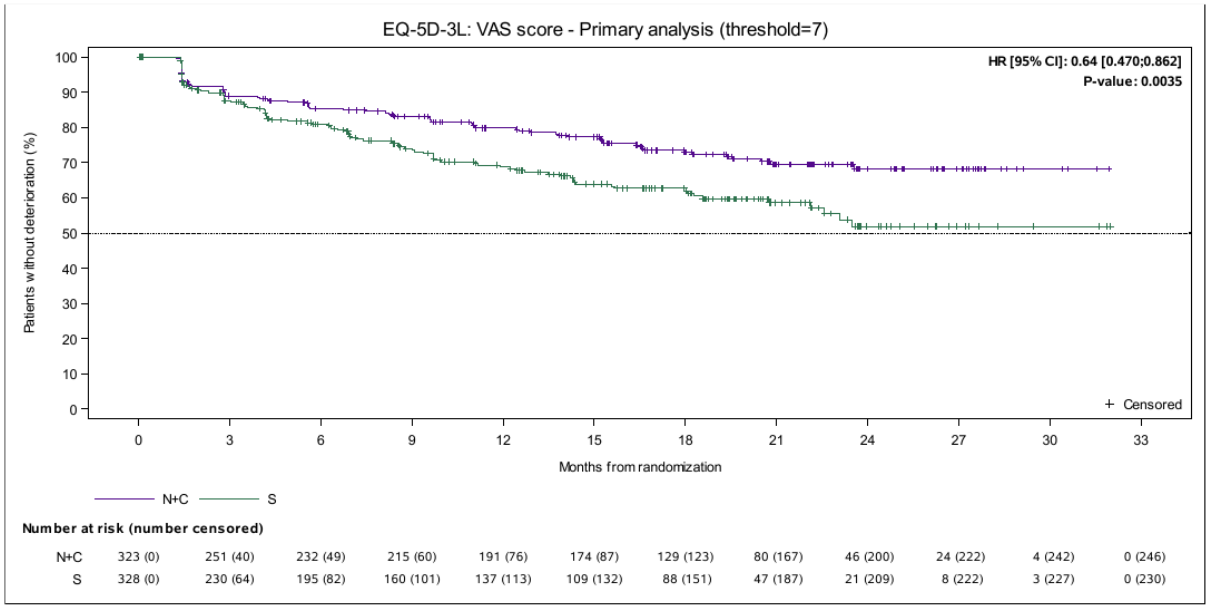



Abbildung 4-46: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

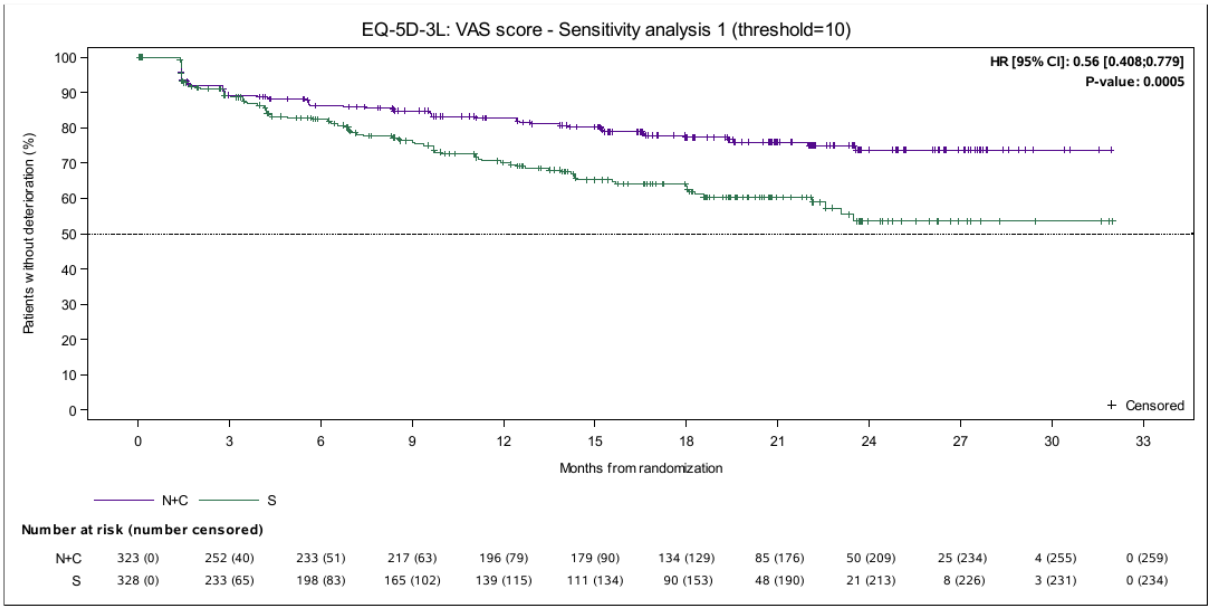



Abbildung 4-47: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

***Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS***

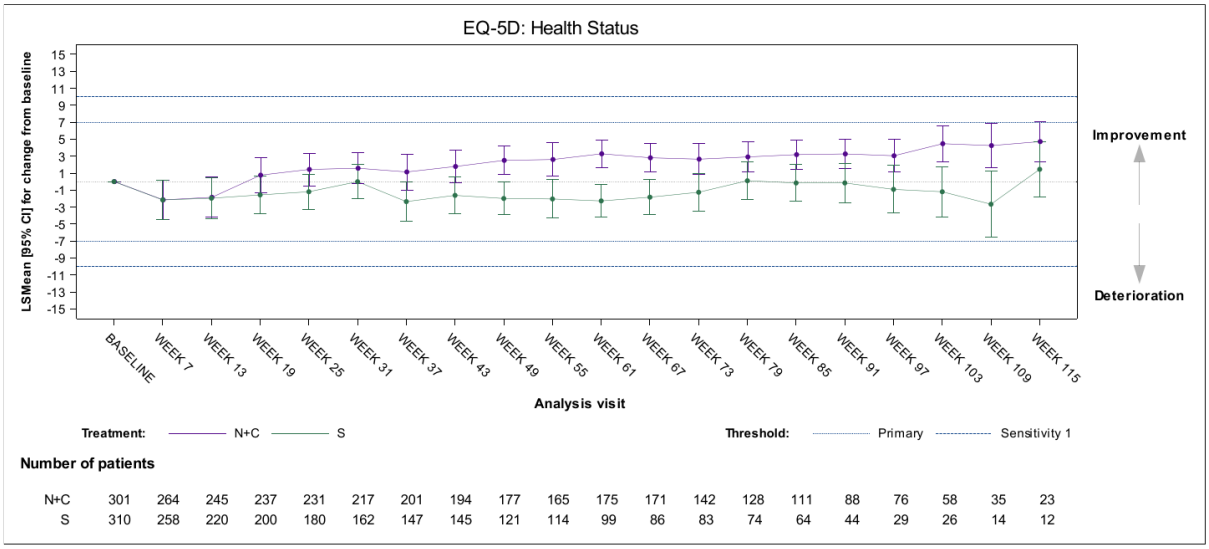
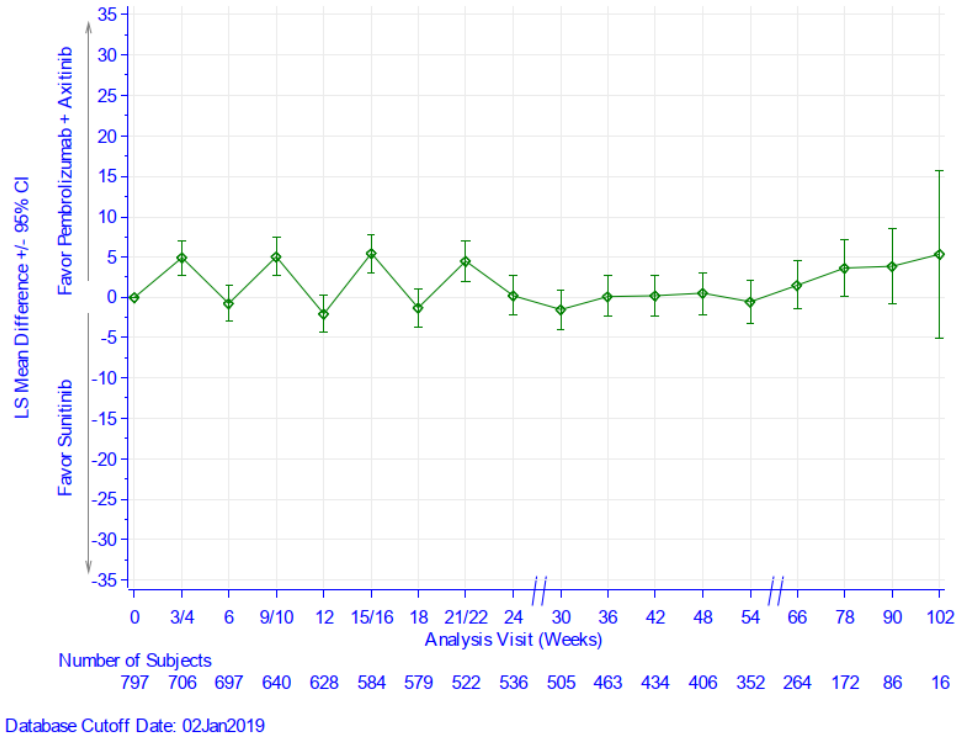



Abbildung 4-48: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil




Quelle: [27]

Abbildung 4-49: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf der mittleren Differenz des Gesundheitszustands zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib aus KEYNOTE-426 – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

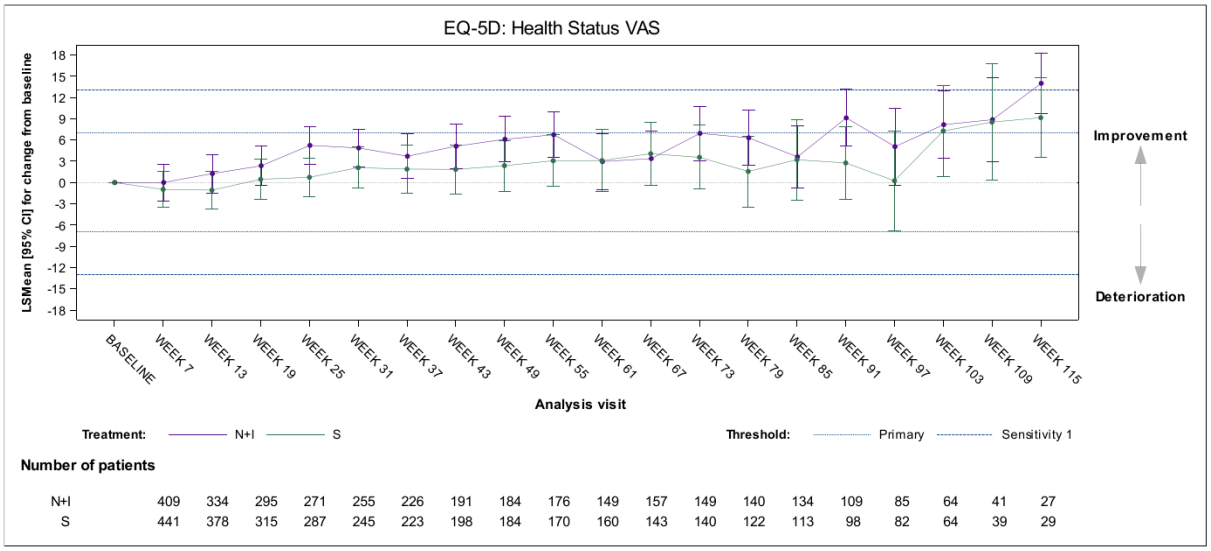
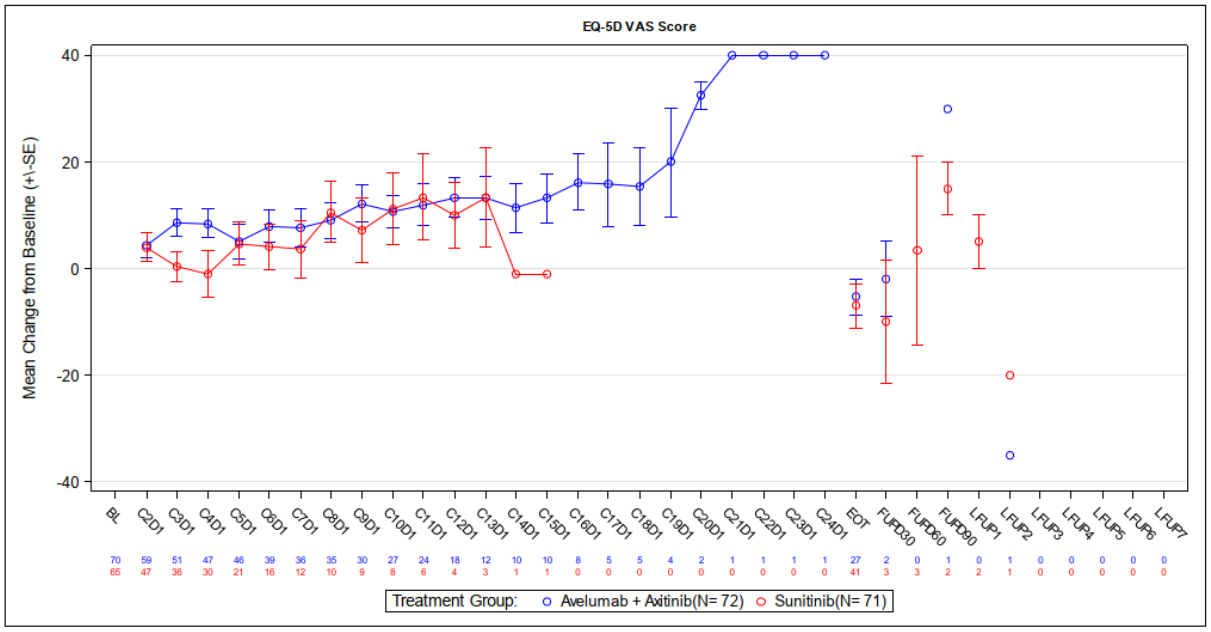



Abbildung 4-50: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil




Quelle: [28]

Abbildung 4-51: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand – Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19

### *Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19*

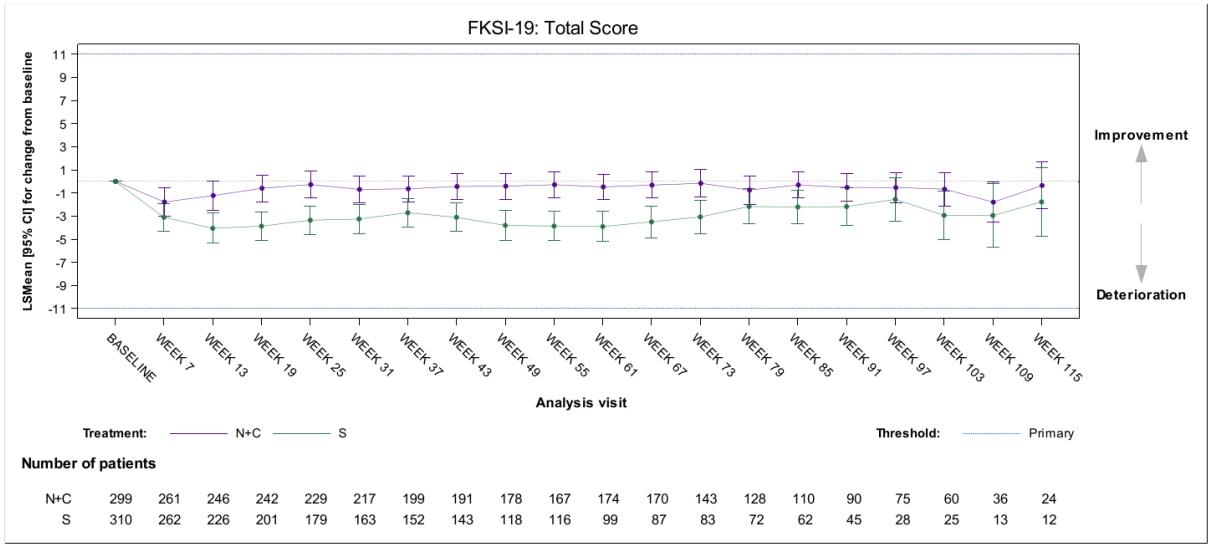



Abbildung 4-52: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-9ER – Patienten mit jeglichem Risikoprofil

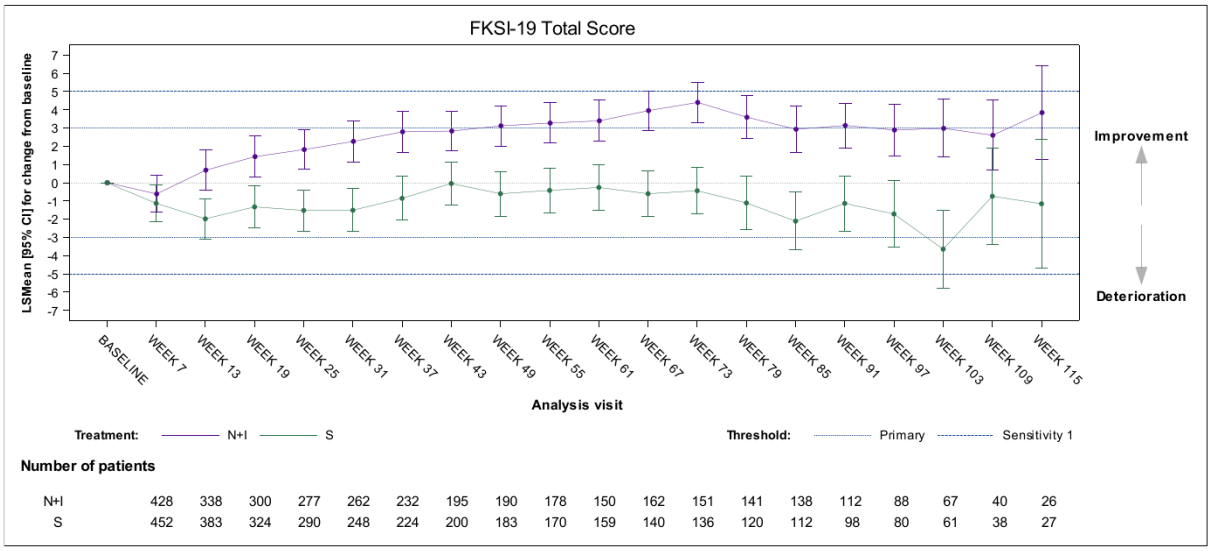
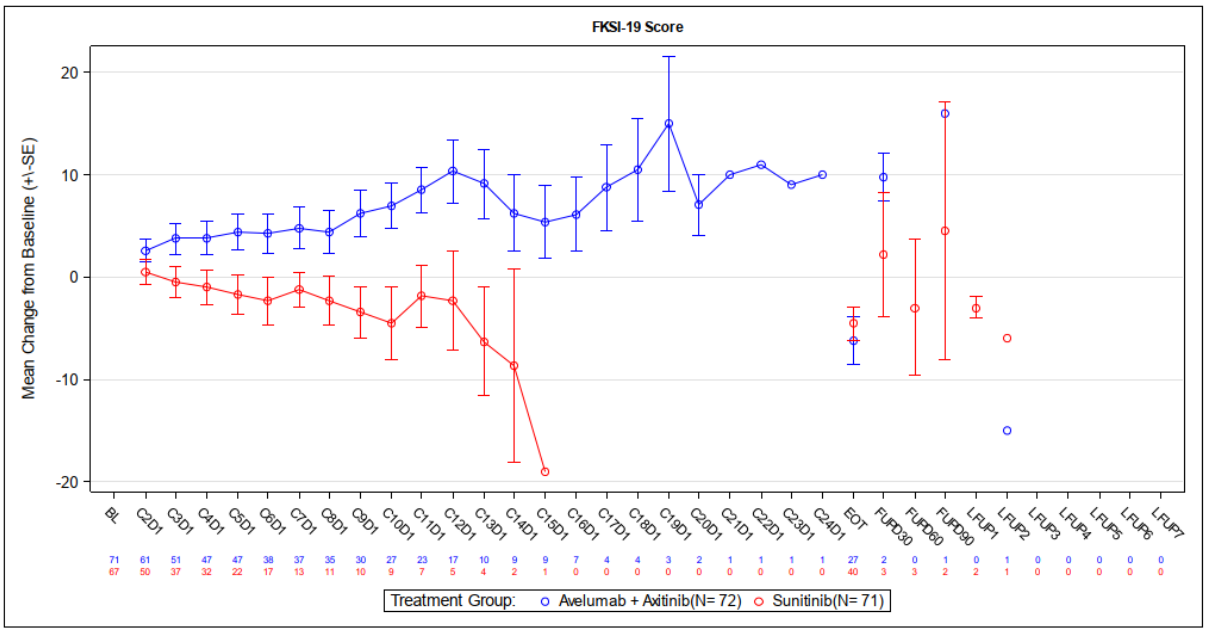



Abbildung 4-53: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus CA209-214 – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil




Quelle: [28]

Abbildung 4-54: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeitlicher Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus JAVELIN Renal 101 – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil