

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 4 C

In Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	32
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	47
4.2.3 Informationsbeschaffung	53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	90
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	107
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	107
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	110
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	114

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	177
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	208
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	324
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	340
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)	341
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die PRO Endpunkte.....	342
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte.....	351
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	380
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	381
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	381
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	381
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	381
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	382
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	382
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	385
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	385
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	385
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	385
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	385
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	386
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	387
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	388
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	388
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	388
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	388
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	389
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	389
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	389
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	390
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	390
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	391
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	391
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	394
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	404
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	404
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	404
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	404
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	405
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	405

4.6 Referenzliste	406
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	413
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	417
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	420
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	421
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	425
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	437

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	33
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene	35
Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin	42
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT	51
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Studie 309 zu Baseline	62
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie 309.....	77
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts OS.....	110
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	113
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts PFS	114
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2021)	117
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR (BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik.....	119
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-26: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	123
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	132
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik	142
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	146
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	157
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	169
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf den Skalen der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	173
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	175
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion.....	177

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 –Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	181
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	188
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Funktionen	196
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Funktionen in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	200
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	204
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit.....	208
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE – Gesamtraten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	210
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	214
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	274
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	283

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	304
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden bzw. für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSAE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	309
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schwerwiegendes CSAE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	311
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	314
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten AEOSI aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	317
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schwerwiegendes AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	320
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	321
Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	326
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	329
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	330
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	330
Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen bzw. dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	332
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	333
Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	333

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	337
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	338
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	340
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	342
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	344
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	346
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	351
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	352
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	357
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	369
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	372
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	376
Tabelle 4-81: Übersicht der eingeschlossenen Studie 309	380

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	382
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	382
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	383
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	383
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	384
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	386
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	386
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	387
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	387
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	389
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	390
Tabelle 4-93: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene	399
Tabelle 4-94: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin	403
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	404
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 309.....	426
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 309	438

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes	86
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	112
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	116
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	124
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	125
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	126
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	127
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	128
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	129
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	130
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	131

Abbildung 4-13: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	134
Abbildung 4-14: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	135
Abbildung 4-15: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	136
Abbildung 4-16: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	137
Abbildung 4-17: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	138
Abbildung 4-18: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	139
Abbildung 4-19: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	140
Abbildung 4-20: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	141
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Lymphödem) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	147
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Urologische Beschwerden) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	148
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	149
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Eingeschränkte Körperwahrnehmung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	150
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle / Vaginale Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	151

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	152
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Kribbel- / Taubheitsgefühl) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	153
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Muskulärer Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	154
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Haarausfall) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	155
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Geschmacksveränderung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	156
Abbildung 4-31: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Lymphödem) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	159
Abbildung 4-32: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Urologische Beschwerden) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	160
Abbildung 4-33: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	161
Abbildung 4-34: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Eingeschränkte Körperwahrnehmung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	162
Abbildung 4-35: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle / Vaginale Probleme) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	163
Abbildung 4-36: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	164
Abbildung 4-37: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Kribbel- / Taubheitsgefühl) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	165
Abbildung 4-38: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Muskulärer Schmerz) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	166

Abbildung 4-39: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Haarausfall) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	167
Abbildung 4-40: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Geschmacksveränderung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	168
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf den Skalen der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	174
Abbildung 4-42: Veränderung auf den Skalen des EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	176
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	182
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	183
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	184
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	185
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	186
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	187
Abbildung 4-49: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	190
Abbildung 4-50: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	191

Abbildung 4-51: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	192
Abbildung 4-52: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	193
Abbildung 4-53: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	194
Abbildung 4-54: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	195
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelles Interesse) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	201
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle Aktivität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	202
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexueller Genuss) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	203
Abbildung 4-58: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelles Interesse) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	205
Abbildung 4-59: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle Aktivität) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	206
Abbildung 4-60: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexueller Genuss) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	207
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	211
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	212
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	213

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	214
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	222
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	223
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	224
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	225
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	226
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	227
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	228
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	229
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperthyreose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	230
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	231

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	232
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Diarrhö“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	233
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	234
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gastritis“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	235
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	236
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	237
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	238
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	239
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	240
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	241
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	242

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Cholesterin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	243
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kreatinin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	244
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	245
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	246
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	247
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	248
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	249
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	250
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	251
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertriglyzeridämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	252
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypomagnesiämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	253

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	254
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	255
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	256
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerz in einer Extremität“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	257
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	258
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kopfschmerzen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	259
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	260
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	261
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	262
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	263
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens	

10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	264
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	265
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lungenembolie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	266
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alopezie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	267
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nagelverfärbung“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	268
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	269
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Juckreiz“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	270
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	271
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	272
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Tiefe Venenthrombose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	273
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	274

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	276
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	277
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	278
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	279
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	280
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	281
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	282
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	286
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020) ...	287
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	288
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei	

mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	289
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	290
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	291
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	292
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	293
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	294
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	295
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	296
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	297
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei	

mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	298
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	299
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	300
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	301
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	302
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	303
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSAE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	310
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	311
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	318
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	319
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Datenschnitt: 26.10.2020) ..	341
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit),	

Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	343
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	345
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	346
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	348
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	349
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	349
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	350
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	350
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	352
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	355
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Herzerkrankungen“, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	355
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Subgruppe Vorherige	

Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	356
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	356
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	357
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Anämie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	362
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	362
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	363
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Subgruppe ECOG Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	363
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	364
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Lipase erhöht“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	364
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	365
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	365
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	366

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Hypertriglyzeridämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	366
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Myalgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	367
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	367
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	368
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	368
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	369
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	371
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	371
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	374
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“, Subgruppe vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	374
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Datenschnitt: 26.10.2020).....	375
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des	

Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	375
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	376
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Anämie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	378
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	379
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)	379
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Hypertonie“ (SOC „Gefäßerkrankungen“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020).....	380
Abbildung 4-188: Flow-Chart der Patientinnen in der Studie 309	436

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-Nutzen	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best Supportive Care
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CBR	Clinical Benefit Rate
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CSAE	Clinically Significant Adverse Event
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dMMR	Mismatch Repair Deficient
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency

EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FLT	Fms-related Receptor Tyrosine Kinase
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
h	Hour (Stunde)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
IA	Interimsanalyse
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iPD	Immunerelated Progressive Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
KDR	Kinase insert Domain Receptor

KI	Konfidenzintervall
LN	Lymph Node (Lymphknoten)
LS	Least Squares (kleinste Quadrate)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurffraktion)
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MGA	Megestrolacetat
MID	Minimal Important Difference
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MMR	Mismatch Repair
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MPA	Medroxyprogesteronacetat
ms	Millisekunde
MUGA	Multiple Gated Acquisition Scanning
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR α	Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
pMMR	Mismatch Repair Proficient
PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Performance Status

PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RMST	Restricted Mean Survival Time
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEA	Treatment Eligibility Assessment
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPC	Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

In Deutschland ist Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gemäß Zulassung angezeigt „zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“. (Eisai GmbH 2021)

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms (endometrial carcinoma, EC) bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCT) zu bewerten?

Datenquellen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt anhand der pivotalen RCT der Phase 3 Studie E7080-G000-309 (im Folgenden Studie 309 genannt; weitere Bezeichnungen sind MK-3475-775 und KEYNOTE-775) zur vom G-BA festgelegten ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes (treatment of physician's choice, TPC) unter Berücksichtigung der Teilpopulation, die vor der Randomisierung als geeignet für eine Behandlung mit Doxorubicin in Monotherapie bestimmt wurde.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie 309 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021b). Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, untersucht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist.	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom • Patientinnen ohne systemische Vorbehandlung • Patientinnen, die für eine kurative Operation oder Bestrahlung geeignet sind
Intervention	E2	Lenvatinib (20 mg, oral einmal täglich) + Pembrolizumab (200 mg, intravenös einmal alle drei Wochen)	A2	Lenvatinib + Pembrolizumab in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (20 mg) + Pembrolizumab (200 mg)
Vergleichstherapie	E3	Therapie nach Maßgabe des Arztes <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ MPA ○ MGA • Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin) ○ Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin) ○ Carboplatin in Kombination Paclitaxel • BSC 	A3	Andere Wirkstoffe als in E3
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden

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

Studientypen	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BSC: Best Supportive Care; mg: Milligramm; MGA: Megestrolacetat; MPA: Medroxyprogesteronacetat; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, Open-Label Phase 3 Studie 309 (Evidenzstufe 1b), die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, bewertet.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Doxorubicin als herausragender Vertreter einer TPC hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und den Fragebögen European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) und European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR=0,49 [0,39; 0,61]; p<0,001 18,5 vs. 10,0 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS (BICR per RECIST)	HR=0,47 [0,39; 0,58]; p<0,0001 7,2 vs. 3,7 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	HR=1,01 [0,83; 1,22]; p=0,957 1,35 vs. 1,18 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	HR=0,82 [0,66; 1,01]; p=0,062 2,10 vs. 1,54 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schmerz	HR=1,11 [0, 90; 1,38]; p=0,320 1,48 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	HR=0,67 [0,52; 0,88]; p=0,003 8,35 vs. 3,78 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	HR=0,97 [0,76; 1,24]; p=0,812 3,52 vs. 4,04 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	HR=1,22 [0,99; 1,51]; p=0,068 1,64 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Verstopfung	HR=0,70 [0,55; 0,89]; p=0,003 4,86 vs. 2,23 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Diarrhö	HR=1,46 [1,14; 1,87]; p=0,003 3,29 vs. 5,03 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	HR=0,77 [0,59; 1,00]; p=0,051 4,11 vs. 2,56 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	HR=0,94 [0,69; 1,28]; p=0,703 9,73 Monate vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,712 4,17 vs. 4,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	HR=0,54 [0,41; 0,70]; p<0,001 6,34 vs. 2,10 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	HR=1,23 [0,43; 3,55]; p=0,701 3,55 vs. 4,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	HR=1,07 [0,81; 1,41]; p=0,644 4,11 vs. 4,60 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	HR=0,89 [0,66; 1,19]; p=0,427 11,27 vs. 6,11 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	HR=1,33 [1,03; 1,72]; p=0,028 2,10 vs. 3,06 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	HR=0,12 [0,09; 0,17]; p<0,001 12,45 vs. 0,72 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	HR=0,73 [0,58; 0,91]; p=0,006 1,61 vs. 1,41 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm im EQ-5D VAS	HR=0,82 [0,65; 1,04]; p=0,099 4,17 vs. 2,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	HR=1,18 [0,96; 1,46]; p=0,123 1,45 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsniveau	HR=0,95 [0,77; 1,17]; p=0,642 1,45 vs. 1,41 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	HR=0,82 [0,63; 1,06]; p=0,135 5,52 vs. 4,14 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	HR=0,93 [0,74; 1,16]; p=0,514 3,32 vs. 2,27 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	HR=0,89 [0,72; 1,10]; p=0,289 2,07 vs. 1,77 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	HR=1,02 [0,82; 1,26]; p=0,870 2,07 vs. 2,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	HR=1,00 [0,62; 1,62]; p=0,995 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	HR=1,10 [0,67; 1,80]; p=0,714 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	HR=1,67 [0,44; 6,29]; p=0,447 12,88 vs. 5,52 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		
Zeit bis zum ersten UE	HR=0,92 [0,78; 1,08] 0,6 vs. 0,4 Wochen	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten SUE	HR=1,26 [0,98; 1,63] 41,6 Wochen vs. nicht erreicht	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte	HR=2,23 [1,41; 3,55] 93 Wochen vs. nicht erreicht	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR=0,66 [0,58; 0,83] 5,1 vs. 2,3 Wochen	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale		

Mortalität

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich bezüglich des Hazard Ratio (HR) ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie für den Datenschnitt 26.10.2020 basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,49; 95 % Konfidenzintervall (KI) [0,39; 0,61]; $p < 0,001$). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, betrug 51 % gegenüber Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Lenvatinib und Pembrolizumab 64,1 %, unter Doxorubicin 42,1 %, zu Monat 24 41,0 % versus 16,9 %. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

Morbidität

In der Analyse des Endpunkts PFS auf Basis des Blinded Independent Central Review (BICR) per Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics (iRECIST) der Studie 309 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 3,5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 26.10.2020 (7,2 Monate; 95 %-KI [5,7; 7,6]) gegenüber Doxorubicin (3,7 Monate; 95 %-KI [3,3; 3,9]), was nahezu einer Verdopplung der progressionsfreien Zeit entspricht. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,47; 95 %-KI [0,39; 0,58]; $p < 0,0001$). Die Robustheit des Ergebnisses der Analyse wird durch die ergänzende Analyse zur objektiven Ansprechrates (objective response rate, ORR), die ein mehrfach höheres Ansprechen unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin zeigte, bestätigt. Insgesamt zeigte sich bezüglich des Endpunkts PFS eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Dyspnoe“ (HR 0,67; 95 %-KI [0,52; 0,88]; $p=0,003$) und „Verstopfung“ (HR 0,70; 95 %-KI [0,55; 0,89]; $p=0,003$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Diarrhö“ (HR 1,46; 95 %-KI [1,14; 1,87]; $p=0,003$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Dyspnoe“ betrug dabei 8,35 Monate (95 %-KI [5,65; 11,04]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 3,78 Monate (95 %-KI [2,60; 4,93]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,57 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das

Symptom „Dyspnoe“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala „Verstopfung“ betrug der absolute Vorteil 2,63 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (4,86 Monate; 95 %-KI [3,48; 6,11]) im Vergleich zu Doxorubicin (2,23 Monate; 95 %-KI [1,94; 3,06]). Bezüglich der Skala „Diarrhö“ betrug der absolute Nachteil 1,74 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (3,29 Monate; 95 %-KI [2,76; 3,94]) im Vergleich zu Doxorubicin (5,03 Monate; 95 %-KI [3,48; -]). Hinsichtlich der Symptome „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitverlust“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Dyspnoe“ und „Verstopfung“ eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in den für die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,41; 0,70]; $p < 0,001$), „Haarausfall“ (HR 0,12; 95 %-KI [0,09; 0,17]; $p < 0,001$) und „Geschmacksveränderung“ (HR 0,73; 95 %-KI [0,58; 0,91]; $p=0,006$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Muskulärer Schmerz“ (HR 1,33; 95 %-KI [1,03; 1,72]; $p=0,028$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ betrug dabei 6,34 Monate (95 %-KI [4,21; -]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 2,10 Monate (95 %-KI [1,48; 2,37]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,24 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala „Haarausfall“ betrug der absolute Vorteil 11,69 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (12,45 Monate; 95 %-KI [8,25; -]) im Vergleich zu Doxorubicin (0,72 Monate; 95 %-KI [0,72; 0,76]). Bezüglich der Skala „Geschmacksveränderung“ betrug

der absolute Vorteil 0,2 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (1,61 Monate; 95 %-KI [1,41; 2,10]) im Vergleich zu Doxorubicin (1,41 Monate; 95 %-KI [0,95; 1,45]). Bezüglich der Skala „Muskulärer Schmerz“ betrug der absolute Nachteil 0,96 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (2,10 Monate; 95 %-KI [1,48; 2,76]) im Vergleich zu Doxorubicin (3,06 Monate; 95 %-KI [2,33; 4,63]). Hinsichtlich der Symptome „Lymphödem“, „Urologische Beschwerden“, „Gastrointestinale Beschwerden“, „Sexuelle Probleme“, „Rücken- und Beckenschmerzen“ und „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ und „Haarausfall“ eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für das Symptom „Geschmacksveränderung“ liegt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Bezüglich des Symptoms „Muskulärer Schmerz“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die Analyse des Fragebogens EQ-5D bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS zeigte für die Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Auch die Analysen des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-EN24 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien unerwünschtes Ereignis (UE) und schwerwiegendes UE (SUE) weder einen

geringeren noch größeren Schaden für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. In der Kategorie schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Doxorubicin (HR 0,69; 95 %-KI [0,58; 0,83]). In der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Doxorubicin (HR 2,23; 95 %-KI [1,41; 3,55]). Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Haarausfall • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Körperwahrnehmung 	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Muskulärer Schmerz • UE, das zum Therapieabbruch führte (Hinweis)
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung • Schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Hinweis) 	
gering <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Geschmacksveränderung 	
nicht-quantifizierbar -	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie der für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 gezeigten Verbesserungen des therapie relevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an modernen Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin, welches aufgrund seiner herausragenden Rolle in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC hinreichend geeignet ist, einen direkten Vergleich gegenüber TPC zu ermöglichen, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patientinnen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard, der Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen und der Patientencharakteristika der Studie 309, die der deutschen Versorgungsrealität entsprechen, ohne Einschränkungen gegeben. Damit können Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gemäß der vorliegenden Indikation von dem belegten, erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab profitieren.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt (Eisai GmbH 2021).

Das vorliegende Dossier stellt die Einreichung eines neuen Anwendungsgebiets von Lenvatinib (Lenvima®) dar. Die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegte ZVT für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine TPC. Im Nachgang zu diesem Beratungsgespräch ergab sich eine Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ zu „Lenvima in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative

chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“. Diese Änderung hat keine Auswirkungen auf die vom G-BA definierte ZVT. Im Rahmen der TPC benennt der G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren (G-BA 2021c):

- „Endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat,
 - Megestrolacetat;
 - Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
 - Carboplatin in Kombination Paclitaxel;
- sowie eine Best-Supportive-Care alleine“.

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist gemäß Fachinformation angezeigt „zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen EC, die bereits eine systemische, platinhaltige Therapie erhalten haben, unabhängig davon, ob diese adjuvant / neoadjuvant erfolgte oder nicht. Für diese Patientinnen wird außerdem davon ausgegangen, dass eine Resektion, Hysterektomie, Lymphonodektomie oder eine kurativ intendierte Strahlentherapie aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen nicht in Betracht kommt. Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes / rezidivierendes EC nach Verständnis von Eisai solche Patientinnen, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes EC einzuordnen ist (siehe auch Modul 3.2.4).

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention ist Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (vascular

endothelial growth factor receptor, VEGFR), VEGFR1 (Fms-related receptor tyrosine kinase (FLT1)), VEGFR2 (kinase insert domain receptor (KDR)) und VEGFR3 (FLT4) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der fibroblaten Wachstums-Rezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (fibroblast growth factor, FGF) und des Rezeptors PDGFR α des Plättchen-Wachstumsfaktors (platelet-derived growth factor, PDGF) sowie der Rezeptoren Tyrosinkinase KIT (cKIT) und „Rearranged during transfection tyrosine kinase“ (RET) (für glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)-Liganden) hemmt.

Lenvatinib ist der erste Wirkstoff, der gleichzeitig sowohl die Tätigkeit der Rezeptor-Tyrosin-Kinase des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF) als auch des FGF hemmt.

Pembrolizumab ist ein „programmed cell death ligand 1“ (PD-1L) Inhibitor und bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen zugelassen. Aufgrund von komplementären Wirkmechanismen von Lenvatinib und Pembrolizumab werden gleichzeitig das anti-inflammatorische Milieu der Tumormikroumgebung, die Nährstoffversorgung des Tumors durch eine Hemmung der Angiogenese und das Wachstum des Tumors durch eine Hemmung der Zellproliferation therapeutisch adressiert (Kato 2019). Dieser multifaktorielle Ansatz erschwert zusätzlich eine Resistenzbildung des Tumors (Taylor 2021).

Die Wirkmechanismen von Lenvatinib und Pembrolizumab sind in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der TPC Doxorubicin, basierend auf den Ergebnissen der Studie 309. Der TPC Arm der Studie 309 umfasste neben Doxorubicin in Monotherapie auch Paclitaxel in Monotherapie. Die Teilergebnisse für Paclitaxel in Monotherapie sind nicht bewertungsrelevant, da Paclitaxel in Monotherapie nicht Teil der vom G-BA bestimmten ZVT ist.

Endpunkte

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

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

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt anhand der pivotalen randomisierten, kontrollierten Studie der Phase 3 zur ZVT TPC unter Berücksichtigung der Teilpopulation, die vor der Randomisierung als geeignet für eine Behandlung mit Doxorubicin in Monotherapie bestimmt wurde (Studie 309).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-4).

Patientenpopulation

Die Studienpopulation umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, das während oder nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist.

Intervention

Die Intervention ist Lenvatinib (Lenvima®), ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, der über einen neuartigen Bindungsmodus selektiv die Kinaseaktivität von VEGF-Rezeptoren sowie die Aktivität weiterer Tyrosinkinasen inhibiert, in Kombination mit Pembrolizumab, einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI). Die Bewertung erfolgt gemäß Fachinformation in den zugelassenen Dosierungen für Lenvatinib (20 mg: zwei

10 mg-Hartkapseln) und Pembrolizumab (200 mg: zwei Durchstechflaschen à 4 ml Lösung zur Infusion mit 100 mg Pembrolizumab) (Eisai GmbH 2021).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-357 die ZVT zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind, fest (G-BA 2021c). Im Nachgang zu diesem Beratungsgespräch ergab sich eine Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ zu „Lenvima in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“. Diese Änderung hat keine Auswirkungen auf die vom G-BA definierte ZVT. Eisai folgt der Bestimmung des G-BA hinsichtlich der ZVT insoweit, als Doxorubicin als Monotherapie für die betrachtete Population berücksichtigt wird. Eisai erbringt für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten ZVT anhand eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Der vorgelegte Single-Komparator Vergleich gegenüber Doxorubicin ist aufgrund der herausragenden Rolle von Doxorubicin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) sowie den in Modul 3.1 dargelegten Limitierungen bzgl. der weiteren benannten ZVT des G-BA hinreichend geeignet, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden. Obwohl es im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, keinen therapeutischen Standard gibt, besitzt die Monotherapie mit Doxorubicin im Vergleich zu endokrinen Therapien, einer platinbasierten Re-Therapie und Best Supportive Care (BSC) eine weitaus höhere Bedeutung in der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität. Dies legt unter anderem die zulassungsbegründende Studie 309 dar, in der die große Mehrheit der Patientinnen bereits vor Randomisierung einer Therapie mit Doxorubicin zugeordnet wurden. Darüber hinaus ist Doxorubicin im EC eine der am besten untersuchten Substanzen und weist somit eine vergleichsweise hohe Evidenzbasis im AWG auf. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Studien, die Doxorubicin als Vergleichssubstanz enthalten (Aapro 2003; Brooks 2019; Fleming 2007; McMeekin 2015; Thigpen 1994; Thigpen 2004). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab wurden vom pharmazeutischen Unternehmen darüber hinaus aktuelle Daten zur Versorgungssituation in Deutschland und in anderen Ländern präsentiert, die zeigen, dass Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen / rezidivierenden EC ist (G-BA 2021a). Des Weiteren wird Doxorubicin als eine der wirksamsten Therapien im Rahmen der Leitlinie der European Society of

Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) vom Dezember 2020 hervorgehoben (Concin 2021). Die herausragende Rolle von Doxorubicin wird aus Sicht von Eisai zusätzlich durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien unterstrichen, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind (G-BA 2021a). Die endokrinen Therapien Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Megestrolacetat (MAG), platinbasierte Re-Therapien mit Cisplatin oder Carboplatin und BSC stellen aus Sicht von Eisai, wie in Modul 3.1 beschrieben, keine gleichermaßen geeigneten Komparatoren im vorliegenden AWG dar. Aufgrund dessen ist einem Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin eine weitaus höhere Bedeutung beizumessen und nicht mit einem Vergleich gegenüber einer der anderen ZVT gleichzusetzen.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- ORR, ergänzend dargestellt
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik
- EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion
- EORTC QLQ-EN24 – Funktion

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE, das zum Therapieabbruch führte

- Klinisch signifikantes unerwünschtes Ereignis (clinically significant adverse event, CSAE) / Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest, AEOSI) (Gesamtraten)
 - Schweres CSAE / AEOSI, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - Schwerwiegendes CSAE / AEOSI

Studientypen

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

Studiendauer

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

Sprache

Es werden ausschließlich Publikationen in deutscher und englischer Sprache eingeschlossen.

Publikationstyp

Es werden nur Studien eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation oder ein Studienbericht verfügbar ist, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation vorlagen. Ausgeschlossen wurden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

Studienstatus

Es werden ausschließlich abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen, eingeschlossen. Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, werden ausgeschlossen.

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

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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist.	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom • Patientinnen ohne systemische Vorbehandlung • Patientinnen, die für eine kurative Operation oder Bestrahlung geeignet sind
Intervention	E2	Lenvatinib (20 mg, oral einmal täglich) + Pembrolizumab (200 mg, intravenös einmal alle drei Wochen)	A2	Lenvatinib + Pembrolizumab in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (20 mg) + Pembrolizumab (200 mg)
Vergleichstherapie	E3	Therapie nach Maßgabe des Arztes <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ MPA ○ MGA • Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin) ○ Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin) ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel • BSC 	A3	Andere Wirkstoffe als in E3
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden

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

Studientypen	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BSC: Best Supportive Care; mg: Milligramm; MGA: Megestrolacetat; MPA: Medroxyprogesteronacetat; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 08.10.2021 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sowie mit der ZVT, TPC, wurde am 08.10.2021 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (WHO) (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal>)

- Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency, EMA)
(<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce), Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
(<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/>)

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 08.10.2021 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

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

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

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

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

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

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der Kriterien der EMA für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (EMA 2001). Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Lenvima® auf Basis einer Phase 3 Studie als gegeben betrachtet.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT (Studie 309) wurden anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Studie 309 umfasst erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind. Tabelle 4-5 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika zu Baseline.

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Studie 309 zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Weiblich
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> N MW (SD) Median Min; Max
Altersklasse (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> < 65 ≥ 65
Ethnische Gruppe, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas Asiaten Schwarz oder Afroamerikaner Mehrere Eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln Weiß Fehlend
Ethnizität, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Nicht berichtet Unbekannt
Altersklasse (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> < 75 ≥ 75
Altersklasse (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> < 65 ≥ 65
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> N MW (SD)

Kategorie	Ausprägung
	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Min; Max
Region ^a , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Region 1 • Region 2
MMR-Status, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • pMMR • dMMR
ECOG-Leistungsstatus, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 3
Vorherige Strahlentherapie des Beckens	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Vergangene Zeit (Jahre) nach Erstdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> • N • MW (SD) • Median • Min; Max
Histologischer Typ bei Erstdiagnose, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Klarzelliges Karzinom • Endometrioides Karzinom • Endometrioides Karzinom mit plattenepithelialer Differenzierung • Endometrioides Karzinom (high-grade) • Muzinöses Karzinom (high-grade) • Seröses Karzinom (high-grade) • Endometrioides Karzinom (low-grade) • Muzinöses Karzinom (low-grade) • Gemischt • Neuroendokrin • Seröses Karzinom • Nicht klassifiziert • Undifferenzierte Histologie • Andere
FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • I • IA • IB • II • III • IIIA • IIIB • IIIC • IIIC1 • IIIC2 • IV • IVA

Kategorie	Ausprägung
	<ul style="list-style-type: none"> • IVB
Hirnmetastasen ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Knochenmetastasen ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Lebermetastasen ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Lungenmetastasen ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Intraabdominelle Metastasen ^b ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Lymphknotenmetastasen ^c , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
<p>a: Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p> <p>b: Beinhaltet bekannte Lokalisationen des Dickdarms, der Bauchhöhle, des Omentums, des Dünndarms, der Bauchhöhle und des Peritoneums. Beinhaltet nicht die Lymphknoten oder andere Organe.</p> <p>c: Lokalisation der Läsion, überprüft durch Prüfarzt</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max: Maximum; Min: Minimum; MMR: Mismatch Repair; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; pMMR: Mismatch Repair Proficient; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); USA: United States of America</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden in der Studie 309 das PFS und OS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die Daten für ORR und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Verträglichkeit der Behandlung untersucht.

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

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- ORR, ergänzend dargestellt
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik
- EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik

- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion
- EORTC QLQ-EN24 – Funktion

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE, das zum Therapieabbruch führte
- CSAE / AEOSI (Gesamtraten)
 - Schweres CSAE / AEOSI (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegendes CSAE / AEOSI

OS (Gesamtüberleben, overall survival)

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patientinnen oder Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zensiert, entweder zum Zeitpunkt, an dem sie nachweislich noch lebten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem was zuerst eintrat (Eisai Inc. 2020, 2021).

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

PFS (Progressionsfreies Überleben, progression free survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 bzw. den immunbasierten RECIST-Kriterien (iRECIST) oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST- bzw. iRECIST-Kriterien v. 1.1 radiologisch bestätigte Krankheitsprogression beobachtet wurde (Eisai Inc. 2020, 2021).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (Blinded Independent Central Review, BICR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v. 1.1 bzw. iRECIST-Kriterien bewertet (Eisai Inc. 2021). Die RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur

Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

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

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

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

Hieraus wird deutlich, dass ein Progress für die Patientin unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik ihrer Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim EC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Während das 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen im Stadium I noch bei 93 % liegt, sinkt der Anteil bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC auf 17 % (Charo 2019; Makker 2017; Vergote 2020). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin mit unmittelbarer Todesangst verbunden sein.

Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für die Patientin ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Bisherige Studien zeigen, dass etwa 68 bis 100 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Ende der Primärtherapie auftreten. Bei der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um lokale Rezidive (Scheide und Becken) oder Fernmetastasen (LLP Onkologie 2018). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Metastasen kann es zu zusätzlichen körperlichen und psychischen Beschwerden oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptome kommen. Sie wirken sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus und können darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.

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

Nicht zuletzt deswegen wurde in den letzten Jahren PFS als Endpunkt sowohl von der EMA als auch der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als primärer und damit patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel

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

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für die Patientin (ADO 2012). Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO), die in Band 13 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe empfiehlt, das PFS „in Kombination mit anderen, direkt patientenrelevanten Parametern wie verbesserter Lebensqualität über mehrere Monate oder Symptomlinderung für die Bewertung des Therapienutzens“ heranzuziehen (DGHO 2019). Eine Option für diese kombinierte Betrachtungsweise wäre die zusätzliche Bewertung der Ansprechrate. In Studie 309 wurde für Lenvatinib und die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab eine objektive Ansprechrate von 29,9 % erreicht, was deutlich über dem beobachteten Ansprechen des Doxorubicin-Arms (9,8 %) liegt. Auf Basis dieser Befunde sollte eine Berücksichtigung des PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt erfolgen. PFS ist nach Einschätzung der DGHO ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien.

Für die Zulassung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis der Studie 309 herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist in der Onkologie ein häufig eingesetztes Instrument zur Bewertung der Morbidität und Lebensqualität mit insgesamt 30 Fragen. Die gestellten Fragen beziehen sich dabei auf die Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Insomnie, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe sowie auf die Funktionen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und allgemein auf den globalen Gesundheitsstatus. Die einzelnen Items werden dabei auf einer Skala von 1 bis 4 bzw. 1 bis 7, für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus, bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der Globalskala bedeuten eine höhere Lebensqualität und auf den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome (Giesinger 2016). Verändert sich bei einer Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (minimal important difference, MID) (Cocks 2011; Osoba 1998).

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

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

EORTC QLQ-EN24

Der seit 2011 bestehende EORTC QLQ-EN24 ist ein standardisierter Fragebogen, der die Bewertung der Lebensqualität bei Patientinnen mit EC, die mit einer spezifischen Therapie behandelt werden, ermöglicht. Der Fragebogen besteht aus 24 Items, darunter 10 Symptomskalen (Lymphödem, urologische und gastrointestinale Symptome, eingeschränkte Körperwahrnehmung, sexuelle / vaginale Probleme, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel- / Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall und Geschmacksveränderung) und 3 Funktionsskalen (sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass die Patientin selbst eine Einschätzung über den Schweregrad ihrer direkt spürbaren Symptome angibt. Die Punktzahlen des QLQ-EN24 werden gemäß dem „Scoring-Manual“ der EORTC Quality of Life Group linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Symptomskalen stellen wie beim EORTC QLQ-C30 ein höheres Maß an Symptomen oder Problemen dar. Ein höherer Wert bei den Items zur Sexualität deutet auf eine bessere sexuelle Funktionsfähigkeit hin (Greimel 2011).

Der EORTC QLQ-EN24 wird in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet und wurde im Rahmen einer Studie im Jahr 2011 hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität

überprüft. Der Fragebogen wurde in einer gut durchdachten Entwicklungsphase erstellt, bei Patientinnen in jedem Stadium der Krankheitsbehandlung und -nachsorge angewandt, und beinhaltete Expertenberatung, Interviews mit Patientinnen und Gesundheitsdienstleistern sowie mehrere multidisziplinäre, kulturübergreifende Expertengespräche. Die Ergebnisse der Studie stützen die psychometrische Robustheit des QLQ-EN24. Die Stärke ist insbesondere seine kulturübergreifende Anwendbarkeit und die Einbeziehung von Patientinnen und Fachleuten in allen Entwicklungsphasen. Der QLQ-EN24 wird als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität von EC-Patientinnen in klinischen Studien empfohlen (Greimel 2011; Stukan 2018).

EQ-5D VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe European Quality of Life (EuroQoL) entwickeltes, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten. Er besteht aus einem deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), die zusätzlich in den Fragebogen aufgenommen wurde, um den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 zu messen, wobei 0 für den "schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und 100 für den "besten denkbaren Gesundheitszustand" steht (Pickard 2012). Der Fragebogen wurde und wird derzeit in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt (Cella 2010; Hildebrandt 2014; Pickard 2012; Yang 2010). Eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert wurde hierbei als Response definiert (Pickard 2007).

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

Verträglichkeit

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, schweres UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, UE, das zum Therapieabbruch führte, sowie schweres CSAE / AEOSI (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegendes CSAE / AEOSI ausführlich dargestellt. Die CSAE für Lenvatinib sowie die AEOSI für Pembrolizumab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (preferred terms, PT) identifiziert, um die Verträglichkeit von Lenvatinib bzw. Pembrolizumab konsistent zu charakterisieren. CSAE, die für Lenvatinib definiert wurden, sind arterielle thromboembolische Ereignisse, kardiale Dysfunktion, Fistelbildung, gastrointestinale Perforation, Blutung, Lebertoxizität, Hypertonie, Hypokalzämie, Hypothyreose, palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Proteinurie, QT-Verlängerung und renale Ereignisse. Die für Pembrolizumab definierten AEOSI sind Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, schwere Hautreaktionen, Uveitis, Pankreatitis, Myositis, Guillain-Barré Syndrom, Myokarditis, Enzephalitis, Sarkoidose, Infusionsreaktionen, Myastheniesyndrom, Myelitis, Vaskulitis und Cholangitis

Sklerosierung. Eine Auflistung der einzelnen CSAE / AEOSI und die Zuordnung der PT finden sich in Anhang 4-G.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten und SUE, die bis zu 120 Tage nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn die Patientin eine neue Antikrebstherapie angefangen hat. UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG-Methodenpapier berichtet, „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2020).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Die Wirksamkeitsanalysen von OS und PFS wurden auf Grundlage der ITT-Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patientinnen, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung für die Analyse erfolgt anhand der geplanten Gruppenzuteilung unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Analysen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patientinnen des Full Analysis Set (FAS) durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf der All-Participants-as-Treated (APaT)-Population. Die APaT-Population umfasst alle Patientinnen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Sicherheitsanalysen erfolgte die Gruppenzuteilung für die Analyse anhand der tatsächlichen Behandlung unabhängig von der geplanten Gruppenzuteilung.

Für den Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und TPC wurden Analysen mit stratifizierten Modellen, stratifiziert nach den Faktoren gemäß Interactive Response Technology (IRT), durchgeführt. Dabei handelte es sich um folgende Stratifizierungsfaktoren:

- Mismatch Repair (MMR)-Status (“Mismatch repair proficient [pMMR]” vs. “Mismatch repair deficient [dMMR]”)

Nur bei den Patientinnen, die zum pMMR Stratum gehören, wurden folgende weitere Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) („0“ vs. „1“)

- Geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt])
- Vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“)

OS

Für den Endpunkt OS wurden – wie im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie 309 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die erste Interimsanalyse (IA1) des OS fand zum Datenschnitt am 26.10.2020 statt. Die Interimsanalyse zum zweiten Datenschnitt (IA2) wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA1 erreicht wurde.

PFS

Für den Endpunkt PFS wurden – wie im SAP der Studie 309 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %- KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die IA1 des PFS fand am 26.10.2020 statt. Die IA2 wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA1 erreicht wurde.

EORTC QLQ-C30

Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bezüglich der Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie bezüglich der Funktionen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion / des jeweiligen

Gesundheitsstatus wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 fand zum IA1 am 26.10.2020 statt.

EORTC QLQ-EN24

Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-EN24-Fragebogens bezüglich der Symptome Lymphödem, urologische Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, eingeschränkte Körperwahrnehmung, sexuelle / vaginale Probleme, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel- / Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall und Geschmacksveränderung sowie bezüglich der Funktionen sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und sexueller Genuss zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EORTC QLQ-EN24 fand zum IA1 am 26.10.2020 statt.

EQ-5D VAS

Um die Validität der Auswertungen des EQ-5D VAS-Fragebogens bezüglich der VAS zu zeigen, wurde die entsprechende Rücklaufquote angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den obigen Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EQ-5D VAS fand zum IA1 am 26.10.2020 statt.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Verträglichkeit wurden Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (Time-to-first-Event)-Analysen durchgeführt. Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zum IA1 am 26.10.2020 statt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

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

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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

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

Im vorliegenden Dossier werden folgende Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene durchgeführt und berichtet, um die Aussagen der Hauptanalysen und ihre Ergebnissicherheit in einem umfassenden Kontext darzustellen.

PFS

Um die Ergebnisse zum PFS zu untermauern, werden ergänzend Analysen zur ORR dargestellt. Dazu wurde die ORR, bestimmt mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1, für beide Behandlungsarme berechnet und der Unterschied mittels Odds Ratio (OR), dem relativen Risiko (RR), der Risikodifferenz (risk difference, RD) und dem dazugehörigen 95 %-KI analysiert.

EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Items, gemessen auf den Skalen des EORTC QLQ-C30, werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurden die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (change from baseline, CfB) zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) als kleinste Quadrate (least squares, LS)-Mittelwertdifferenzen (MWD) berechnet.

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline werden in Anhang 4-G dargestellt.

EORTC QLQ-EN24

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Items, gemessen auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24, werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurden die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels MMRM als LS-Mittelwertdifferenzen berechnet.

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline werden im Anhang 4-G dargestellt.

EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurden die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels MMRM als LS-Mittelwertdifferenzen berechnet.

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 alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)

- Region (Region 1 [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. Region 2 [Rest der Welt])
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)

dargestellt. Der vom G-BA festgelegte Faktor Geschlecht bleibt im Hinblick auf eine Effektmodifikation unberücksichtigt, da das EC nur bei Frauen auftritt.

Zusätzlich zu den zwei oben genannten Stratifizierungsfaktoren (Region, ECOG-Leistungsstatus) werden für alle patientenrelevanten Endpunkte zu den folgenden Stratifizierungsfaktoren Subgruppenanalysen durchgeführt:

- MMR-Status (pMMR vs. dMMR)
- Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)

Für den Endpunkt OS werden darüber hinaus folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere)
- Histologie (Endometrioides Karzinom vs. Nicht-endometrioides Karzinom)
- Vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)

Eine Übersicht über alle im vorliegenden Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie 309

Kategorie	Ausprägung
Altersgruppe (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 • ≥ 65
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel • Region 2: Rest der Welt
ECOG-Leistungsstatus	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Asiatisch • Andere
MMR Status	<ul style="list-style-type: none"> • pMMR • dMMR
Vorherige Strahlentherapie des Beckens	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioides Karzinom • Nicht-endometrioides Karzinom

Kategorie	Ausprägung
Vorherige Therapielinien	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • ≥ 3
dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alter

Der definierte Trennpunkt orientiert sich an den für die erwachsene Bevölkerung üblichen Bereichen und wurde im SAP der Studie 309 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen

Die dem G-BA vorzulegenden explorativen Subgruppenanalysen sowie die Subgruppenanalysen zu den Stratifizierungsfaktoren wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung für alle zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogenen Endpunkte der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit durchgeführt. Zudem wurden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt OS auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

Für sämtliche Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies betrifft die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen sowie die Analysen der Gesamtraten der UE nach Schweregrad, der Gesamtraten der schweren CSAE / AEOSI und schwerwiegenden CSAE / AEOSI.

Für die Subgruppenanalysen wurde ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen der Endpunkte OS und PFS basierten auf den Daten der ITT-Population. Die Subgruppenanalysen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patientinnen der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Für die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte wurden die Daten der ApaT-Population herangezogen.

Darstellung der explorativen Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG liegt bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ eine

Effektmodifikation vor (IQWiG 2020). Die Endpunktergebnisse wurden für die Subgruppen mit unterschiedlichen Effekten ($p < 0,05$) separat beschrieben.

Interpretation der explorativen Subgruppenanalysen

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

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

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

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

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

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: 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
Studie 309	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 11.06.2018 Datenschnitt (IA1) am 26.10.2020: Finale Analyse des PFS und erste Interimsanalyse des OS	Lenvatinib + Pembrolizumab TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel)
IA: Interimsanalyse; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)					

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

Stand der Informationen in Tabelle 4-7 ist der 08.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

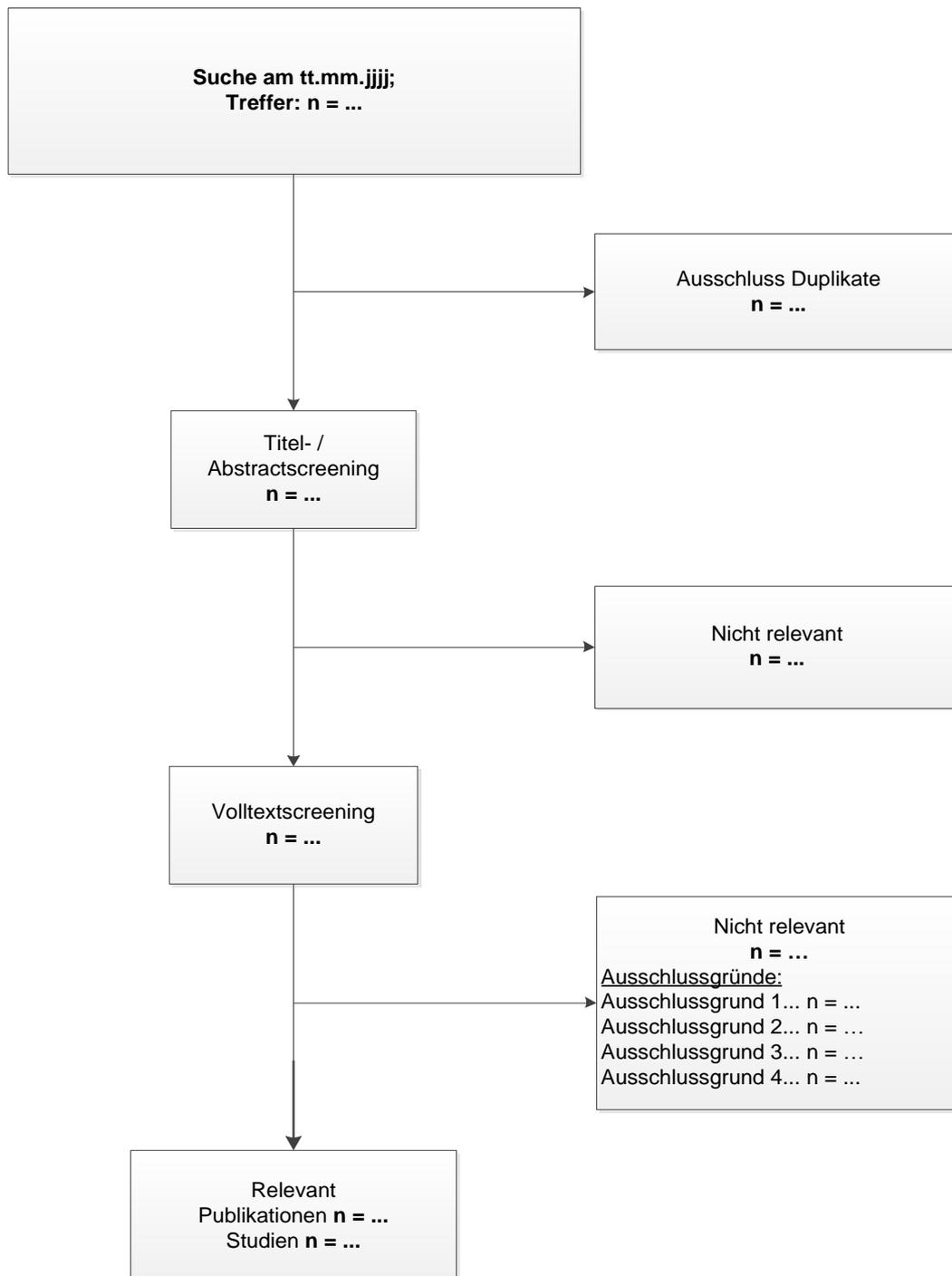


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

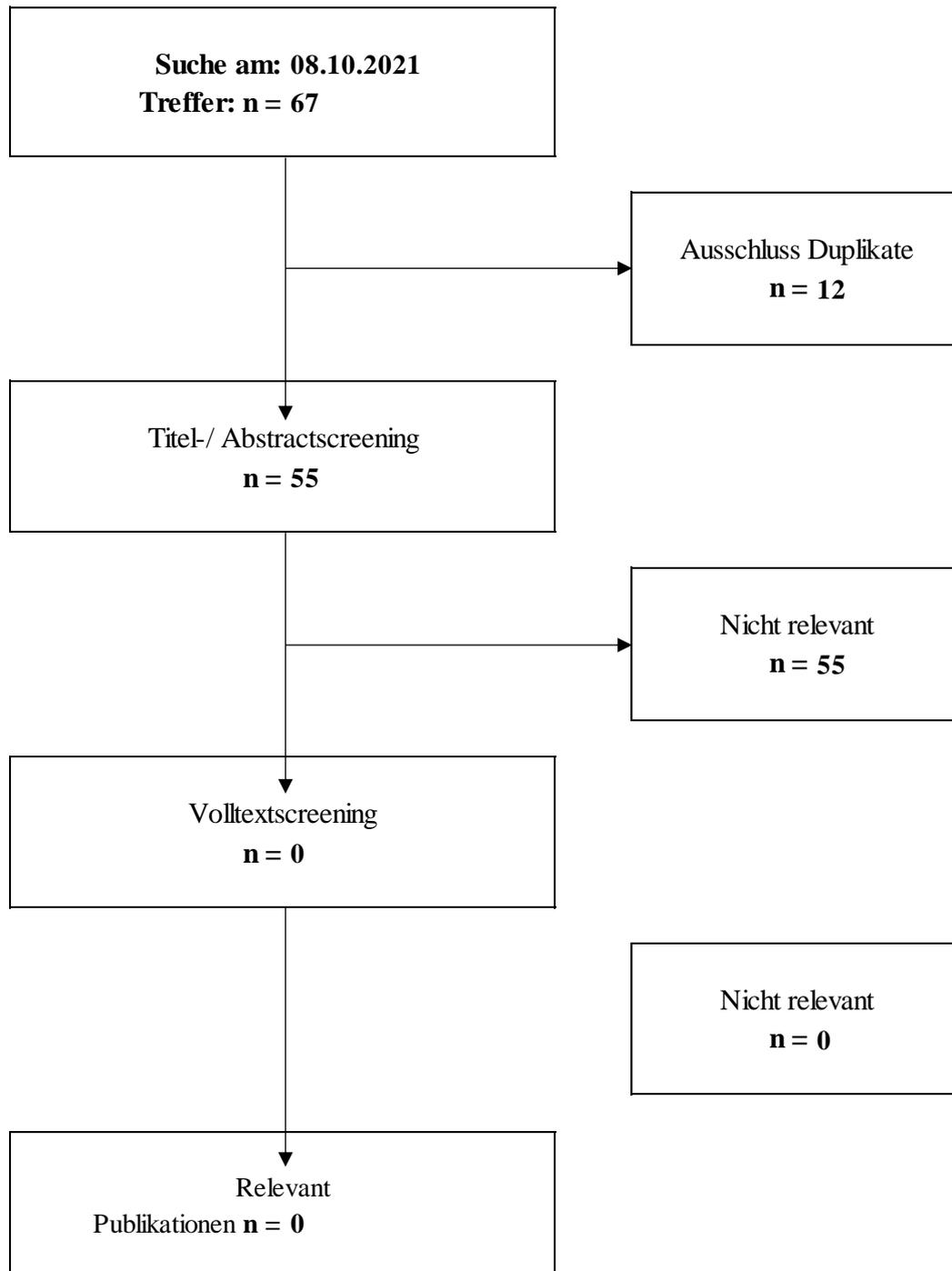


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden AWG ergab 67 Treffer, darunter 12 Duplikate. Von den verbliebenen 55 Treffern wurden alle nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Somit konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Publikationen identifiziert werden (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-9: 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)
Studie 309	clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2019, 2021) AMIce (keine Treffer) EMA Clinical Data Suchportal (keine Treffer)	ja	nein	laufend
<p>A: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>				

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

Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist der 08.10.2021.

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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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

Stand der Informationen in Tabelle 4-10 ist der 18.10.2021.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Studie 309	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2021)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsG OV 2021) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2019, 2021)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 309	RCT, multizentrische, 1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, das während oder nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist	Arm A: Lenvatinib + Pembrolizumab (n=411) Arm B: TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel) (n=416)	1. <u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage 2. <u>Behandlungs-Phase:</u> Ab Randomisierung der ersten Patientin bis zum Abschluss der letzten Behandlungsvisite Die Behandlung erfolgt bis zur bestätigten Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Erhalt der Höchstdosis der Studienmedikamente (35 Verabreichungen von Pembrolizumab (ca. 2 Jahre) oder eine lebenslange kumulative Dosis von 500 mg/m ² Doxorubicin). Ein Abbruch der Behandlung kann aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin erfolgen. 3. <u>Crossover-Phase:</u> Patientinnen im Arm B (TPC), die eine vom Prüfarzt definierte Krankheitsprogression aufweisen, können unter Erfüllung der Zulassungskriterien und weiterer	167 Zentren in 21 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten <u>Zeitraum der Durchführung^a:</u> Studienbeginn: 11.06.2018 Datenschnitt (IA1) am 26.10.2020: Finale Analyse des PFS und erste Interimsanalyse des OS Die Studie ist noch laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> PFS OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> ORR Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit

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

Faktoren an der Crossover-Phase teilnehmen.

Patientinnen, die seit der letzten Dosis der Studienbehandlung eine neue Krebstherapie begonnen haben oder sich im Survival Follow-up befinden, können nicht an der Crossover-Phase teilnehmen.

4. Nachbeobachtungs-Phase:

30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen;
120 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

a: Die Interimsanalyse zum zweiten Datenschnitt (IA2) wird nicht durchgeführt, da die primären Endpunkte der Studie bereits mit IA1 erreicht wurden.

EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)

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

Studie	Arm A ^a	Arm B ^b	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
Studie 309	Lenvatinib 20 mg, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung + Pembrolizumab 200 mg, Einnahme alle drei Wochen, intravenöse Verabreichung	TPC: Doxorubicin 60 mg/m ² (als Bolusinjektion intravenös, einstündige Infusion oder nach institutionellen Richtlinien) Einnahme alle drei Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m ² (als einstündige intravenöse Infusion oder nach institutionellen Richtlinien), Einnahme wöchentlich über drei Wochen lang und einer Woche Pause	Teilnehmerinnen der Studie waren Patientinnen, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben
<p>a: Patientinnen in Arm A nahmen Lenvatinib zusammen mit Pembrolizumab ein. b: Patientinnen in Arm B nahmen entweder Doxorubicin oder Paclitaxel ein. m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)</p>			

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis eines direkten Vergleichs zwischen den beiden Armen A und B. Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst dabei Patientinnen, die gemäß der Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes vorab Doxorubicin zugewiesen wurden.

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

Charakteristikum	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a N ^b = 298	Doxorubicin ^a N ^b = 307
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	298 (100,0)	307 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,1 (9,0)	64,0 (9,2)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 70,0)	65,0 (59,0; 70,0)
Min, Max	30,0; 81,0	37,0; 86,0
Altersklasse (Jahre), n (%)		
< 65	153 (51,3)	150 (48,9)
≥ 65	145 (48,7)	157 (51,1)

Charakteristikum	Lenvatinib + Pembrolizumab^a N^b= 298	Doxorubicin^a N^b= 307
Ethnische Gruppe, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	4 (1,3)	6 (2,0)
Asiaten	58 (19,5)	63 (20,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	11 (3,7)	11 (3,6)
Mehrere	6 (2,0)	10 (3,3)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	1 (0,3)	0 (0,0)
Weiß	192 (64,4)	176 (57,3)
Fehlend	26 (8,7)	41 (13,4)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	49 (16,4)	54 (17,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	218 (73,2)	203 (66,1)
Nicht berichtet	26 (8,7)	41 (13,4)
Unbekannt	5 (1,7)	9 (2,9)
Altersklasse (Jahre), n (%)		
< 75	277 (93,0)	275 (89,6)
≥ 75	21 (7,0)	32 (10,4)
Altersklasse (Jahre), n (%)		
< 65	153 (51,3)	150 (48,9)
≥ 65 bis 74	124 (41,6)	125 (40,7)
≥ 75 bis < 85	21 (7,0)	30 (9,8)
≥ 85	0 (0,0)	2 (0,7)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		
Mittelwert (SD)	61,3 (9,1)	61,9 (9,3)
Median (Q1; Q3)	62,4 (56,1; 67,6)	62,6 (57,0; 68,2)
Min, Max	29,8; 80,4	27,3; 84,0
Altersklasse (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
< 65	183 (61,4)	181 (59,0)
≥ 65	115 (38,6)	126 (41,0)
Region^c, n (%)		
Region 1	168 (56,4)	179 (58,3)
Region 2	130 (43,6)	128 (41,7)

Charakteristikum	Lenvatinib + Pembrolizumab^a N^b= 298	Doxorubicin^a N^b= 307
MMR-Status, n (%)		
pMMR	244 (81,9)	255 (83,1)
dMMR	54 (18,1)	52 (16,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	176 (59,1)	176 (57,3)
1	121 (40,6)	131 (42,7)
3	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorherige Strahlentherapie des Beckens		
Ja	128 (43,0)	138 (45,0)
Nein	170 (57,0)	169 (55,0)
Vergangene Zeit (Jahre) nach Erstdiagnose		
Mittelwert (SD)	2,4 (2,4)	2,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	1,5 (0,9; 2,9)	1,9 (1,1; 3,4)
Min, Max	0,3; 21,3	0,0; 17,7
Histologischer Typ bei Erstdiagnose, n (%)		
Klarzelliges Karzinom	22 (7,4)	10 (3,3)
Endometrioides Karzinom	61 (20,5)	75 (24,4)
Endometrioides Karzinom mit plattenepithelialer Differenzierung	5 (1,7)	7 (2,3)
Endometrioides Karzinom (high-grade)	70 (23,5)	65 (21,2)
Muzinöses Karzinom (high-grade)	0 (0,0)	1 (0,3)
Serös (high-grade)	39 (13,1)	40 (13,0)
Endometrioides Karzinom (low-grade)	43 (14,4)	43 (14,0)
Muzinöses Karzinom (low-grade)	1 (0,3)	0 (0,0)
Gemischt	15 (5,0)	11 (3,6)
Neuroendokrine	2 (0,7)	0 (0,0)
Andere	5 (1,7)	5 (1,6)
Seröses Karzinom	31 (10,4)	44 (14,3)
Nicht klassifiziert	0 (0,0)	3 (1,0)
Undifferenzierte Histologie	4 (1,3)	3 (1,0)

Charakteristikum	Lenvatinib + Pembrolizumab^a N^b= 298	Doxorubicin^a N^b= 307
FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
I	8 (2,7)	5 (1,6)
IA	36 (12,1)	44 (14,3)
IB	40 (13,4)	47 (15,3)
II	20 (6,7)	20 (6,5)
III	4 (1,3)	5 (1,6)
IIIA	15 (5,0)	26 (8,5)
IIIB	7 (2,3)	8 (2,6)
IIIC	25 (8,4)	21 (6,8)
IIIC1	14 (4,7)	21 (6,8)
IIIC2	17 (5,7)	19 (6,2)
IV	17 (5,7)	19 (6,2)
IVA	5 (1,7)	5 (1,6)
IVB	90 (30,2)	67 (21,8)
Hirnmetastasen^e, n (%)		
Nein	296 (99,3)	305 (99,3)
Ja	2 (0,7)	2 (0,7)
Knochenmetastasen^e, n (%)		
Nein	271 (90,9)	285 (92,8)
Ja	27 (9,1)	22 (7,2)
Lebermetastasen^e, n (%)		
Nein	229 (76,8)	235 (76,5)
Ja	69 (23,2)	72 (23,5)
Lungenmetastasen^e, n (%)		
Nein	180 (60,4)	191 (62,2)
Ja	118 (39,6)	116 (37,8)
Intraabdominelle Metastasen^d ^e, n (%)		
Nein	183 (61,4)	189 (61,6)
Ja	115 (38,6)	118 (38,4)
Lymphknotenmetastasen^e, n (%)		
Nein	127 (42,6)	138 (45,0)
Ja	171 (57,4)	169 (55,0)

Charakteristikum	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a N ^b = 298	Doxorubicin ^a N ^b = 307
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention to treat, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p> <p>d: Beinhaltet bekannte Lokalisationen des Dickdarms, der Bauchhöhle, des Omentums, des Dünndarms, der Bauchhöhle und des Peritoneums. Beinhaltet nicht die Lymphknoten oder andere Organe.</p> <p>e: Lokalisation der Läsion, überprüft durch Prüfarzt</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MMR: Mismatch Repair; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)</p>		

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

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wird die Studie 309 herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14).

Studiendesign

Bei der Studie 309 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, untersucht.

Insgesamt waren 167 Studienzentren in 21 Ländern beteiligt.

Die Studie unterteilt sich in drei bzw. vier Studienabschnitte: 1. Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn), 2. Behandlungs-Phase, die mit der Randomisierung beginnt und mit der letzten Behandlungsvisite endet, 3. Crossover-Phase, die lediglich unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt ist, und 4. Nachbeobachtungs-Phase, die am Tag nach dem Ende der letzten Behandlungsvisite beginnt.

In der Screening-Phase wurde die Eignung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Patientinnen für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme eingeholt. Vor der Randomisierung mussten die in Frage kommenden Studienteilnehmerinnen eine messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 vorweisen, die durch das BICR bestätigt wurde. Für alle Patientinnen musste eine Tumorbioptieprobe zur Bestimmung des MMR-Status durch ein festgelegtes Zentrallabor zur Verfügung gestellt werden.

In der Behandlungs-Phase erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation so lange bis das Fortschreiten der Erkrankung durch das BICR bestätigt wurde, eine unzumutbare Toxizität auftrat, die Patientinnen ihre Einverständniserklärung widerriefen, 35 Verabreichungen von Pembrolizumab erhielten (ca. 2 Jahre) oder eine lebenslange kumulative Dosis von 500 mg/m² Doxorubicin erreicht hatten. Ein Abbruch der Pembrolizumab-Behandlung konnte in Betracht gezogen werden, wenn die Patientinnen ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (complete response, CR) erreicht hatten, mindestens 8 Zyklen (mindestens 24 Wochen) mit Pembrolizumab behandelt wurden und mindestens 2 Behandlungen mit Pembrolizumab nach dem Datum, an dem die erste CR gemeldet wurde, erhalten hatten. Patientinnen, die die Studienmedikation nach 35 Zyklen mit Pembrolizumab aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit abgesetzt, oder Patientinnen, die eine CR erreicht und Pembrolizumab abgesetzt hatten, konnten für eine bis zu einjährige Zusatzbehandlung mit Pembrolizumab (17 Zyklen) ± Lenvatinib berechtigt sein, wenn eine Krankheitsprogression auftrat („Second Course Phase“). Patientinnen, die die Behandlung mit Pembrolizumab nach 35 Zyklen mit einer CR abgeschlossen hatten, erhielten weiterhin Lenvatinib allein, bis ein Fortschreiten der Erkrankung durch das BICR bestätigt wurde, eine unzumutbare Toxizität auftrat oder sie ihre Einverständniserklärung widerriefen. Die Patientinnen durften die Studienbehandlung über die nach RECIST 1.1 definierte Krankheitsprogression hinaus fortsetzen, solange die Höchstdosis der Studienmedikamente nicht erreicht wurde, der behandelnde Prüfarzt der Ansicht war, dass die Patientin durch die Fortsetzung der Behandlung einen klinischen Nutzen erfahren könnte und dass keine Unverträglichkeit vorlag. Alle Entscheidungen über eine Fortsetzung der Behandlung nach zwei aufeinanderfolgenden Scans, die im Abstand von mindestens vier Wochen eine Progression gezeigt hatten, mussten mit dem MSD Medical Monitor besprochen werden. Das Fortschreiten der Erkrankung (gemäß RECIST 1.1) musste durch den BICR bestätigt werden, bevor der Prüfarzt die Studienmedikation einer Patientin abbrechen durfte. In Situationen, in denen der Prüfarzt der Meinung war, dass zur Sicherheit der Patientin sofort eine alternative Behandlung eingeleitet werden muss, konnte das Studienmedikament abgesetzt werden, ohne die Bestätigung des radiologischen Nachweises der Krankheitsprogression durch das BICR

abzuwarten. In diesen Fällen sollte der Prüfarzt, wenn möglich, vor dem Absetzen der Patientin von der Studienmedikation Rücksprache mit MSD gehalten haben.

Aufgrund des Vorteils im OS für Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber TPC, der im Rahmen der IA1 für die gesamte Studienpopulation gezeigt wird, hatten Patientinnen im Arm B (TPC) die Möglichkeit, an einer Crossover-Phase teilzunehmen und Lenvatinib + Pembrolizumab zu erhalten. Dies galt nur für Patientinnen, bei denen während der Behandlungs-Phase der Studie oder nach Beendigung der Behandlung mit Doxorubicin oder Paclitaxel, aber nach wie vor in der bildgebenden Nachbeobachtung, eine vom Prüfarzt definierte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 auftrat. Mit Ausnahme von vier Ausschlusskriterien sollten alle Zulassungskriterien erfüllt sein, um in die Crossover-Phase einzutreten. Patientinnen, die seit der letzten Dosis der Studienbehandlung eine neue Krebstherapie begonnen hatten, oder sich in der Überlebensnachbeobachtungs-Phase befanden, waren nicht für einen Crossover geeignet. Zu beachten ist, dass ein Crossover erst mit der Änderung des Protokolls zum 15.06.2021 möglich war und somit nicht alle geeigneten Patientinnen die Möglichkeit hatten an einer Crossover-Phase teilzunehmen.

Die Nachbeobachtungs-Phase zur Wirksamkeit begann am Tag nach der letzten Behandlungsvisite und dauerte an, solange die Patientin lebte, bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse des OS oder wenn alle Patientinnen die Studienbehandlung abgebrochen hatten, es sei denn, die Patientin zog ihr Einverständnis zurück oder war „Lost-to-follow-up“. Wenn eine Patientin die Studienbehandlung abgebrochen und ihre Zustimmung zur weiteren Nachuntersuchung zurückgezogen hatte, durfte der Prüfarzt nicht auf vertrauliche Aufzeichnungen zugreifen, für die die Zustimmung der Patientin erforderlich war. Ein Prüfarzt kann jedoch öffentliche Aufzeichnungen konsultieren, um den Überlebensstatus festzustellen, wenn dies nach den örtlichen Vorschriften zulässig ist. Während der Nachbeobachtungszeit wurden die Patientinnen vom Prüfarzt gemäß dem lokalen Versorgungsstandard behandelt. Die Patientinnen wurden alle 8 Wochen (± 1 Woche) oder bei Bedarf häufiger hinsichtlich PFS, OS und aller nachfolgend erhaltenen Krebsbehandlungen nachbeobachtet. Die Patientinnen wurden darüber hinaus gebeten, Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszufüllen. Alle Patientinnen, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor einer Krankheitsprogression abbrachen, unterzogen sich ab dem Datum der Randomisierung in der Nachbeobachtungszeit zur Wirksamkeit bis zur Dokumentation und Bestätigung der Krankheitsprogression durch BICR oder bis zur Einleitung einer neuen Krebstherapie alle 8 Wochen einer Tumorbeurteilung, außer die Patientin zog die Einwilligung zurück. Nach der Primäranalyse für die Studie sollten Tumorbeurteilungen alle 12 Wochen oder je nach lokalem Versorgungsstandard häufiger durchgeführt werden. Die Nachbeobachtungs-Phase zur Sicherheit der Patientinnen zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UEs) erfolgte bis zu 30 Tage und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat.

Sowohl die Kombinationstherapie Lenvatinib + Pembrolizumab (Arm A) als auch Doxorubicin, als Therapie nach Maßgabe des Arztes, wurden in 21-Tage Zyklen verabreicht. Paclitaxel wurde in 28-Tage Zyklen verabreicht. Dabei erhielten die Patientinnen im Arm A Lenvatinib 20 mg einmal täglich oral und Pembrolizumab 200 mg einmal alle drei Wochen intravenös. In der Kontrollgruppe (Arm B) erhielten die Patientinnen alle drei Wochen 60 mg/m² Doxorubicin intravenös oder 80 mg/m² Paclitaxel einmal wöchentlich über drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause.

Randomisierung

Die Patientinnen wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der zwei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm B: TPC [Doxorubicin oder Paclitaxel]). Die Stratifizierung erfolgte zunächst nach dem Faktor MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“). Nur bei den Patientinnen, die zum pMMR Stratum gehören, wurden die weiteren Stratifizierungsfaktoren ECOG PS („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] “ vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate berücksichtigt. Die Randomisierung wurde zentral über ein IRT System durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patientinnen waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des offenen Studiendesigns, nicht verblindet.

Insgesamt wurden 827 Studienteilnehmerinnen randomisiert. Dabei wurden 411 Patientinnen dem Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm (Arm A) und 416 Patientinnen dem TPC Arm (Arm B) zugeordnet. Vor der Randomisierung mussten sich die Prüfarzte einer Befragung unterziehen (Treatment Eligibility Assessment, TEA), in der für die einzelnen Studienteilnehmerinnen dokumentiert wurde, ob sie für eine Monotherapie mit Doxorubicin oder Paclitaxel geeignet bzw. nicht geeignet waren.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Patientinnen betrachtet, die vor der Randomisierung gemäß der Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes Doxorubicin zugewiesen wurden. Die Population beinhaltet eine Patientin, für die der Prüfarzt vor Randomisierung eine Monotherapie mit Paclitaxel ausgewählt hatte, die jedoch mit Doxorubicin behandelt wurde. Diese Patientin wurde in der Datenbank als Doxorubicin-zugewiesene Patientin auf Grundlage des TEA erfasst. Somit setzt sich die nutzenbewertungsrelevante ITT-Population aus 298 Patientinnen, die für eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib vorgesehen waren, und 307 Patientinnen, die für Doxorubicin vorgesehen waren, zusammen.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 309 wurden OS und PFS als primäre patientenrelevante Endpunkte untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die ORR, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik
- EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion
- EORTC QLQ-EN24 – Funktion

Verträglichkeit

- Gesamtraten
 - UE
 - Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE, das zum Therapieabbruch führte
- CSAE / AEOSI (Gesamtraten)
 - CSAE / AEOSI (schweres, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3)
 - CSAE / AEOSI (schwerwiegendes)

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Die Wirksamkeitsanalysen von OS und PFS wurden auf Grundlage der ITT-Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patientinnen, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung für die Analyse erfolgte anhand der geplanten Gruppenzuteilung unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Analysen der Fragebögen EORTC QLQ-EN24, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patientinnen des FAS durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Die Analysen zu Verträglichkeit basierten auf dem Safety Analysis Set (SAS). Das SAS

umfasst alle Patientinnen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Sicherheitsanalysen erfolgte die Gruppeneinteilung für die Analyse anhand der tatsächlichen Behandlung unabhängig von der geplanten Gruppeneinteilung.

Für den Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin wurden Analysen mit stratifizierten Modellen, stratifiziert nach den Faktoren gemäß IRT durchgeführt. Dabei handelte es sich um folgende Stratifizierungsfaktoren:

- MMR – Status („pMMR“ vs. „dMMR“)

Nur bei den Patientinnen, die zum pMMR Stratum gehören, wurden folgende weitere Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:

- ECOG PS („0“ vs. „1“)
- Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] “ vs. „Region 2“ [Rest der Welt])
- Vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“)

Für den Endpunkt **OS** wurden – wie im SAP der Studie 309 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Wald-Test, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die IA1 des OS fand mit Datenschnitt 26.10.2020 statt. Die IA2 wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA1 erreicht wurde.

Für den Endpunkt **PFS** wurde – wie im SAP der Studie 309 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die IA1 des PFS fand mit Datenschnitt 26.10.2020 statt. Die IA2 wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA1 erreicht wurde.

Um die Validität der Auswertungen des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens bezüglich der Symptome und Funktionen zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion / des jeweiligen Gesundheitsstatus wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 fand im Rahmen der IA1 mit Datenschnitt am 26.10.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **EORTC QLQ-EN24**-Fragebogens bezüglich der Symptome und Funktionen zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EORTC QLQ-EN24 fand im Rahmen der IA1 mit Datenschnitt am 26.10.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **EQ-5D VAS**-Fragebogens bezüglich der VAS zu zeigen, wurde die entsprechende Rücklaufquote angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den obigen Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet.

Die Analyse des EQ-5D VAS fand im Rahmen der IA1 mit Datenschnitt am 26.10.2020 statt.

Für die Endpunkte der **Verträglichkeit** wurden Time-to-first-Event-Analysen durchgeführt. Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand im Rahmen der IA1 mit Datenschnitt am 26.10.2020 statt.

Patientencharakteristika

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Patientinnen betrachtet, die vor der Randomisierung gemäß der Therapie nach Maßgabe des Arztes Doxorubicin zugeteilt wurden. Somit setzt sich die nutzenbewertungsrelevante ITT-Population aus 298 Patientinnen, die für eine Behandlung mit Doxorubicin geeignet sind und durch die Randomisierung Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, und 307 Patientinnen, die für Doxorubicin vorgesehen waren, zusammen.

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib + Pembrolizumab und Doxorubicin-Monotherapie) der Studie 309 waren hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Region und Krankheitsschwere vergleichbar. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 63,1 Jahre im Kombinationstherapiearm und 64,0 Jahre im Doxorubicin-Arm. Die Anzahl der Patientinnen war ebenfalls vergleichbar und zählte 298 Patientinnen im Kombinationstherapiearm und 307 Patientinnen im Doxorubicin-Arm. 56,4 % vs. 58,3 % der Patientinnen im Kombinationstherapiearm bzw. Doxorubicin-Arm kamen aus Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel. Im Kombinationstherapiearm hatten 59,1 % und im Doxorubicin-Arm 57,3 % einen ECOG-Leistungsstatus von 0; ein ECOG-Leistungsstatus von 1 lag im Kombinationstherapiearm bei 40,6 % der Patientinnen vor, im Doxorubicin-Arm bei 42,7 %. Lediglich eine Patientin im Kombinationstherapiearm hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 3.

In den weiteren Patientencharakteristika (Tabelle 4-14) zeigen sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine ungleiche Verteilung von Patientinnen kann daher ausgeschlossen werden.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 309 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der größte Teil der Studienpopulation, 64,4 % im Kombinationstherapiearm und 57,3 % im Doxorubicin-Arm, gehörten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Mehr als die Hälfte der Patientinnen in der Studienpopulation kamen aus Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel. Auch die Patientinnen aus nordamerikanischen Zentren werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2018) und europäischen (Colombo 2013; Colombo 2016; Concin 2021) bzw. internationalen Leitlinien wider (Koh 2018).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe der Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter für Tumore des Gebärmutterkörpers bei 68 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 309 liegt leicht darunter bei 63,1 bzw. 64,0 Jahren. Dies ist ein übliches Phänomen, das in vielen onkologischen Studien auftritt. Es kann durch eine generell höhere Bereitschaft jüngerer Patienten an klinischen Studien teilzunehmen erklärt werden. Zudem zeigt sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS keine Interaktion bezüglich des Alters. Es kann davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patientinnen gilt. Bezüglich der UE finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, sodass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Des Weiteren entspricht die Intervention in Studie 309 Lenvatinib (20 mg, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) in Kombination mit Pembrolizumab (200 mg, Einnahme einmal alle drei Wochen, intravenöse Verabreichung) der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation für Lenvima[®] eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai GmbH 2021).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 309 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: 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			
309	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021b). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

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

Die mediane Behandlungsdauer, definiert als der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis, lag bei den Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm bei 7,5 Monaten. Im Vergleich dazu betrug die mediane Behandlungsdauer im Doxorubicin-Arm 2,8 Monate. Die

mediane Beobachtungsdauer betrug insgesamt 12,3 Monate im Interventionsarm und 10,0 Monate im Kontrollarm.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS EORTC QLQ-C30 – Symptomatik EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion EORTC QLQ-EN24 – Funktion	UE gesamt Schweres UE ^a SUE UE, das zum Therapieabbruch führte CSAE / AEOSI ^b
309	ja	ja	ja	ja

a: Definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
b: Dargestellt als Gesamtraten, schweres und schwerwiegendes CSAE / AEOSI
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse);
CSAE: Clinically Significant Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions;
OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben);
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patientinnen oder Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zensiert, entweder zum Zeitpunkt, an dem sie nachweislich noch lebten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Überlebenszeitenkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert.</p> <p>Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Grundlage der ITT-Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-18).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts OS betrug 12,0 Monate im Kombinationstherapiearm im Vergleich zu 8,7 Monaten im Doxorubicin-Arm.

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.

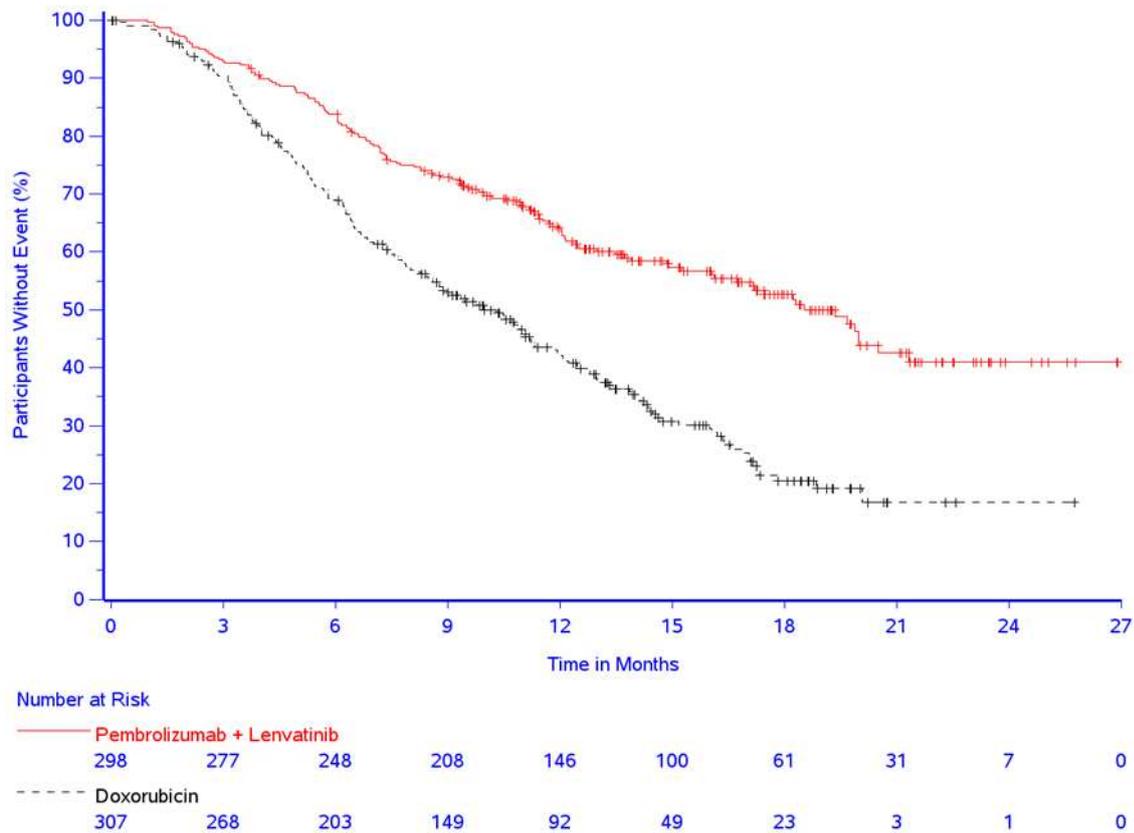


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg; Doxorubicin 60 mg/m²

Nach der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS zum Datenschnitt 26.10.2020 sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse der dazugehörigen Analyse dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =298)		Doxorubicin ^a (N ^b =307)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Datenschnitt: 26.10.2020						
Gesamtüberleben (OS)	134 (45,0)	18,5 [16,1; 21,3]	202 (65,8)	10,0 [8,4; 11,3]	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p>						

Im vorliegenden Dossier wird auf Basis des 95 %-KI des HR von statistischer Signifikanz gesprochen, wenn das KI komplett unterhalb der Eins liegt. Diese Signifikanz wird zusammen mit dem Unterschied im medianen Überleben für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der p-Wert wird zusätzlich berichtet und hat nur beschreibenden Charakter.

Basierend auf dem stratifizierten Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie für den Datenschnitt 26.10.2020 einen statistisch signifikanten Vorteil für OS (HR 0,49; 95 % KI [0,39; 0,61]). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, beträgt 51 % gegenüber Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Lenvatinib und Pembrolizumab 64,1 %, unter Doxorubicin 42,1 %, zu Monat 24 41,0 % versus 16,9 %.

Insgesamt belegen die Ergebnisse einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im OS von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin in Monotherapie.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den RECIST-Kriterien v. 1.1 bzw. den immunbasierten RECIST-Kriterien (iRECIST) oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST- bzw. iRECIST-Kriterien v. 1.1 radiologisch bestätigte Krankheitsprogression beobachtet wurde.</p> <p>Die Tumorprogression wurde sowohl mittels BICR als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v. 1.1 bzw. iRECIST-Kriterien bewertet.</p> <p>Die Überlebenszeitkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model verglichen. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert.</p> <p>Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Grundlage der ITT-Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten verfügbaren Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.</p> <p>Ergänzend wurden die Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu stützen.</p>
<p>BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; iRECIST: Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST bzw. iRECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression mittels BICR bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-21).

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.

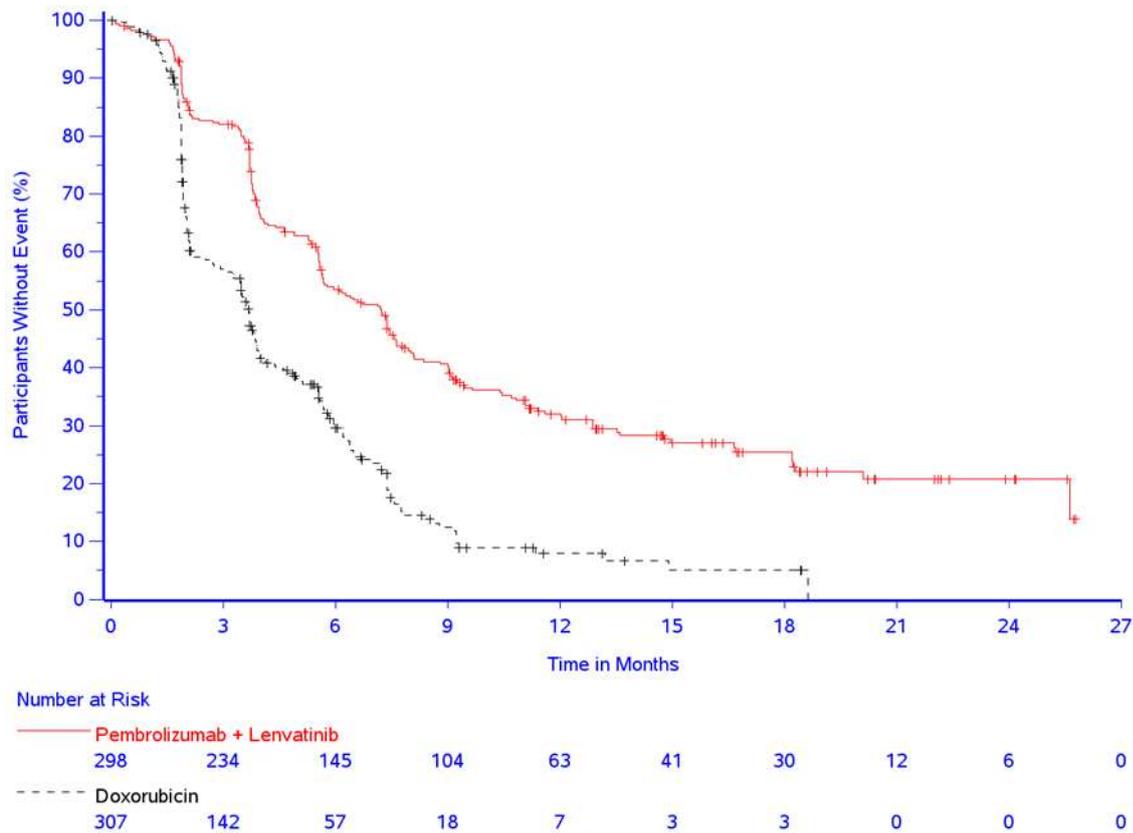


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg; Doxorubicin 60 mg/m²

Nach der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, bestimmt mittels BICR, zum Datenschnitt 26.10.2020, sind in der folgenden Tabelle 4-22 die Ergebnisse der dazugehörigen Analysen dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2021)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a N ^b =298		Doxorubicin ^a N ^b =307		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Datenschnitt: 26.10.2020						
PFS (BICR)	202 (67,8)	7,2 [5,7; 7,6]	216 (70,4)	3,7 [3,3; 3,9]	0,47 [0,39; 0,58]	<0,001
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)</p>						

Die Analyse des Endpunkts PFS auf Basis des BICR ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten absoluten Vorteil von 3,5 Monaten für das mediane PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 26.10.2020. Das mediane PFS war im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm mit 7,2 Monaten (95 %-KI [5,7; 7,6]) 3,5 Monate länger als im Doxorubicin-Arm mit 3,7 Monaten (95 %-KI [3,3; 3,9]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,47; 95 %-KI [0,39; 0,58]) (Tabelle 4-22).

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

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

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

Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Tumoransprechen oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen;

bestimmt durch BICR gemäß RECIST v. 1.1 zum Datenschnitt 26.10.2020. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR (BICR) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a N ^b =298	Doxorubicin ^a N ^b =307	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Datenschnitt: 26.10.2020					
ORR ^f	89 (29,9)	30 (9,8)	3,04 [2,07; 4,47]	< 0,001	19,90 [13,71; 26,16]
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>e: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens</p> <p>f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Relatives Risiko</p>					

Die Analyse des ergänzenden Endpunkts ORR (BICR) ergab für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin als Monotherapie einen statistisch signifikanten und einen in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zum Datenschnitt am 26.10.2020. Dieser spiegelt sich auch in den Effektmaßen wider, bei denen für das Relative Risiko das 95 %-KI deutlich über der Eins liegt, für die Differenz deutlich über der Null. Während im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm 89 von 298 Patientinnen (29,9 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 30 der 307 Patientinnen (9,8 %) im Doxorubicin-Arm der Fall, also bei knapp einem Drittel (Tabelle 4-23).

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst:</p> <p>Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Einzelfragen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhö <p>Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag eines jeden Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie beim Absetzen der Studienmedikation und zur Off-Treatment Visite.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte: Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline auftritt. <p>Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden</p>

zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert.

Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bezüglich der o.g. Symptome zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“), ECOG Leistungsstatus („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von MMRM Modellen, welche die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, den Baseline-Wert und die vier Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographische Region und vorherige Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen einschloss. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte. Das Modell schloss die Erhebungszeitpunkte, Behandlungsgruppe, Analyse-Strata und einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm als kategoriale Kovariaten und das Ansprechen bei Studienbeginn als fixe Kovariate ein. Patientinnen ohne Baseline-Wert wurden ausgeschlossen. Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wurde nur berechnet, wenn das KI für die mittlere Differenz die Null ausschließt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt.

Die Analysen des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; IA: Interimsanalyse; IRT: Interactive Response Technology;
KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures;
pMMR: Mismatch Repair Proficient

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den Clinical Study Report (CSR)- Patient Reported Outcome (PRO)-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik als hoch eingestuft (Tabelle 4-25).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik betrug 8,1 Monate im Interventionsarm und 3,4 Monate im Kontrollarm.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-26 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patientinnen in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Lenvatinib ^a + Pembrolizumab ^a (N ^b =282)		Doxorubicin ^a (N ^b =267)	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	280 (99,3)	270 (95,7)	266 (99,6)	256 (95,9)
Zyklus 1	278 (98,6)	258 (91,5)	265 (99,3)	244 (91,4)
Zyklus 2	265 (94,0)	242 (85,8)	252 (94,4)	226 (84,6)
Zyklus 3	254 (90,1)	241 (85,5)	227 (85,0)	205 (76,8)
Zyklus 4	240 (85,1)	222 (78,7)	178 (66,7)	157 (58,8)
Zyklus 5	226 (80,1)	209 (74,1)	154 (57,7)	131 (49,1)
Zyklus 6	219 (77,7)	204 (72,3)	125 (46,8)	106 (39,7)
Zyklus 7	208 (73,8)	189 (67,0)	109 (40,8)	85 (31,8)
Zyklus 8	193 (68,4)	170 (60,3)	65 (24,3)	47 (17,6)
Zyklus 9 bis 38 ^c				
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 9 bis 38</p> <p>n1: Anzahl der Patienten, bei denen keine Daten aus einem Grund fehlen, der durch die Planung bedingt ist;</p> <p>n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen</p>				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 betragen bis Zyklus 3 über 70 % und ab Zyklus 8 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-26).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik aus Studie 309 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Erschöpfung	282	232 (82,3)	1,35 [0,79; 1,41]	267	202 (75,7)	1,18 [0,76; 1,41]	1,01 [0,83; 1,22]	0,957
Übelkeit und Erbrechen	282	201 (71,3)	2,10 [1,71; 2,79]	267	164 (61,4)	1,54 [1,41; 2,10]	0,82 [0,66; 1,01]	0,062
Schmerzen	282	194 (68,8)	1,48 [1,41; 2,10]	267	162 (60,7)	2,10 [1,64; 2,53]	1,11 [0,90; 1,38]	0,320
Dyspnoe	282	134 (47,5)	8,35 [5,65; 11,04]	267	121 (45,3)	3,78 [2,60; 4,93]	0,67 [0,52; 0,88]	0,003
Schlaflosigkeit	282	163 (57,8)	3,52 [2,76; 4,86]	267	125 (46,8)	4,04 [2,46; 5,55]	0,97 [0,76; 1,24]	0,812
Appetitverlust	282	208 (73,8)	1,64 [1,41; 2,10]	267	157 (58,8)	2,10 [1,61; 2,76]	1,22 [0,99; 1,51]	0,068
Verstopfung	282	152 (53,9)	4,86 [3,48; 6,11]	267	139 (52,1)	2,23 [1,94; 3,06]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Diarrhö	282	180 (63,8)	3,29 [2,76; 3,94]	267	100 (37,5)	5,03 [3,48; -]	1,46 [1,14; 1,87]	0,003

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfartzbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib

in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Einzelfragen zu „Dyspnoe“ (HR 0,67; 95 %-KI [0,52; 0,88]) und „Verstopfung“ (HR 0,70; 95 %-KI [0,55; 0,89]). Es zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Einzelfrage zu „Diarrhö“ (HR 1,46; 95 %-KI [1,14; 1,87]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-27).

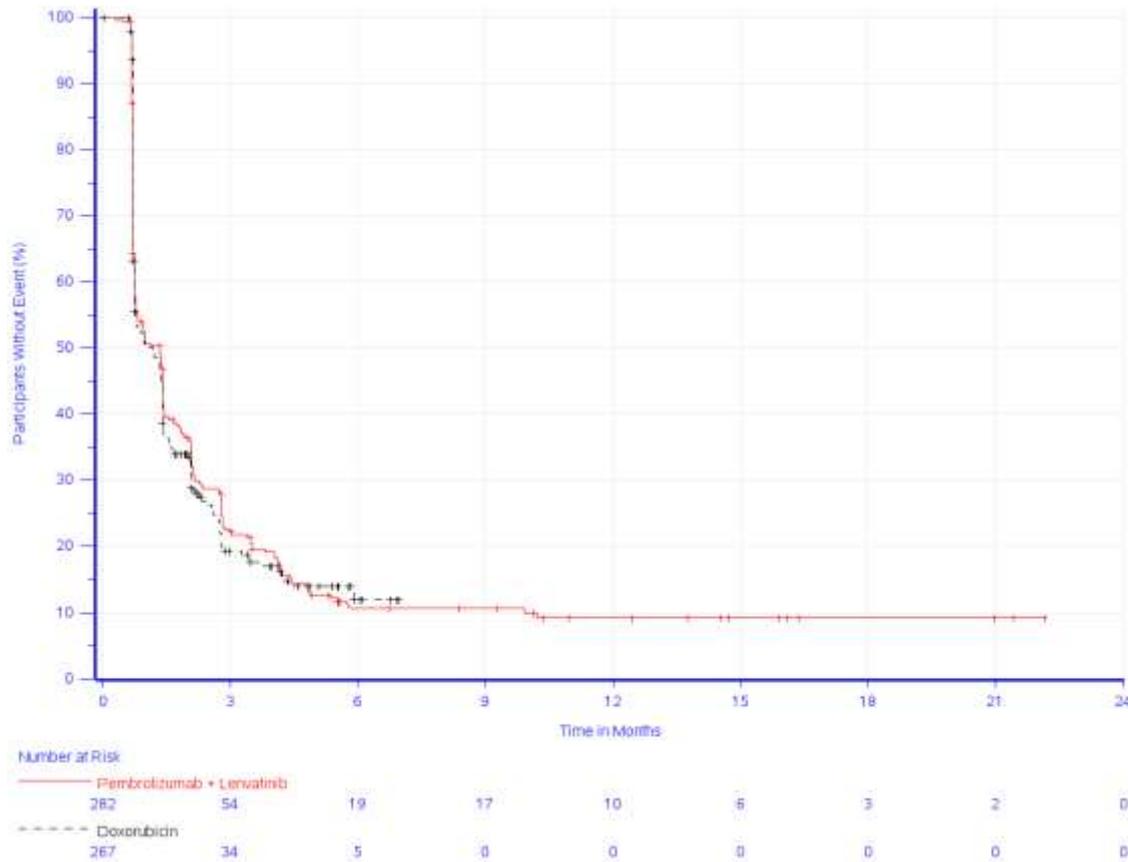


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

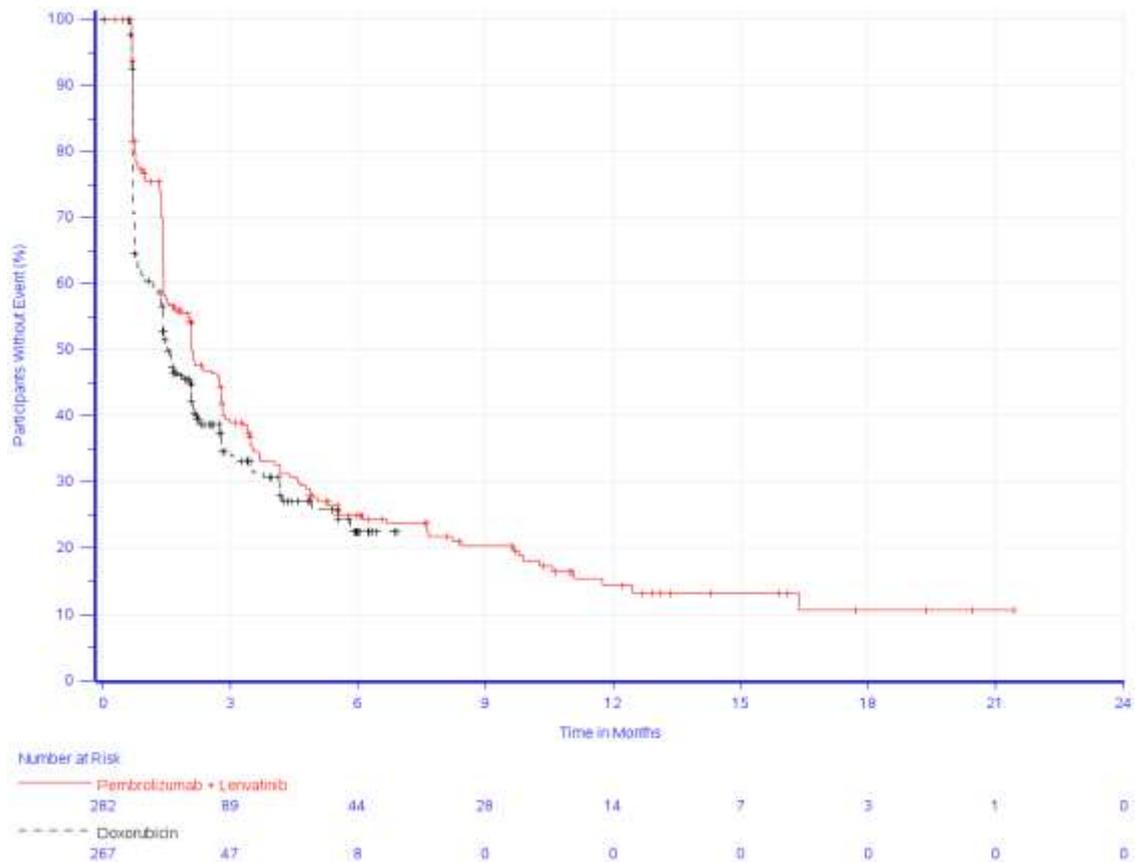


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

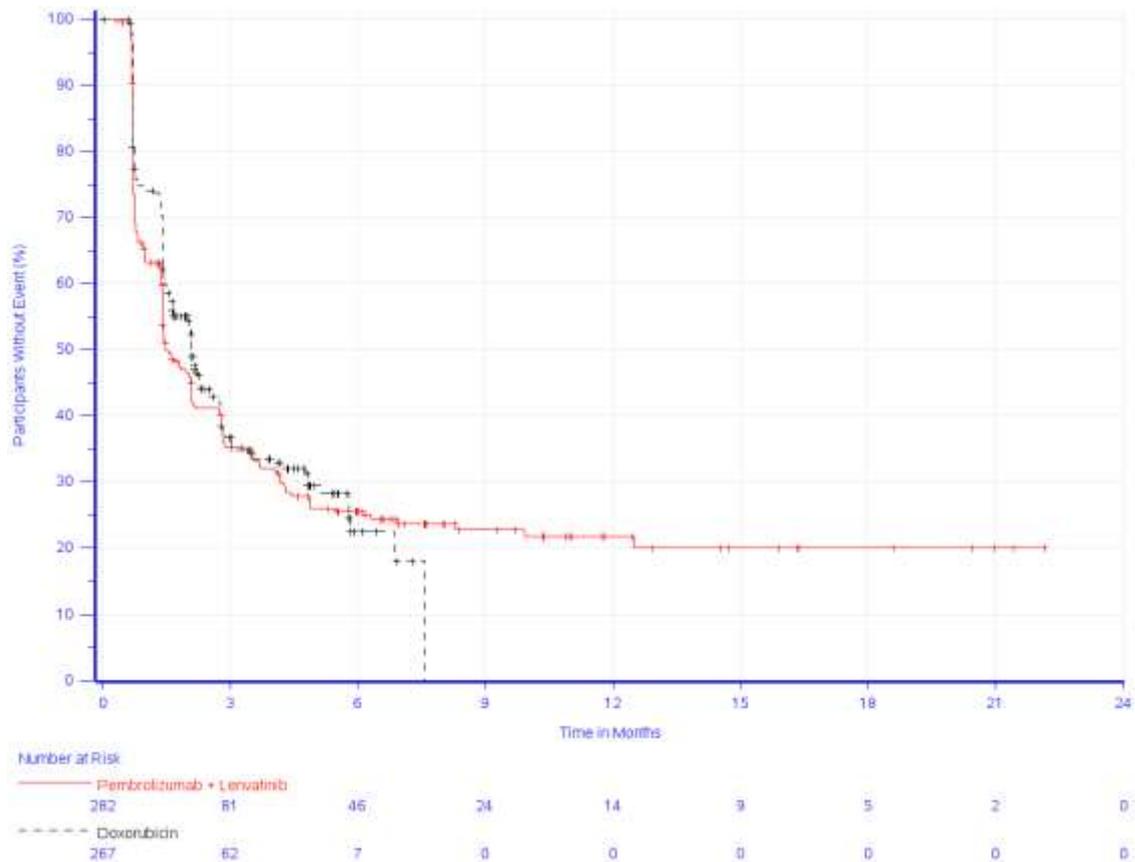


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

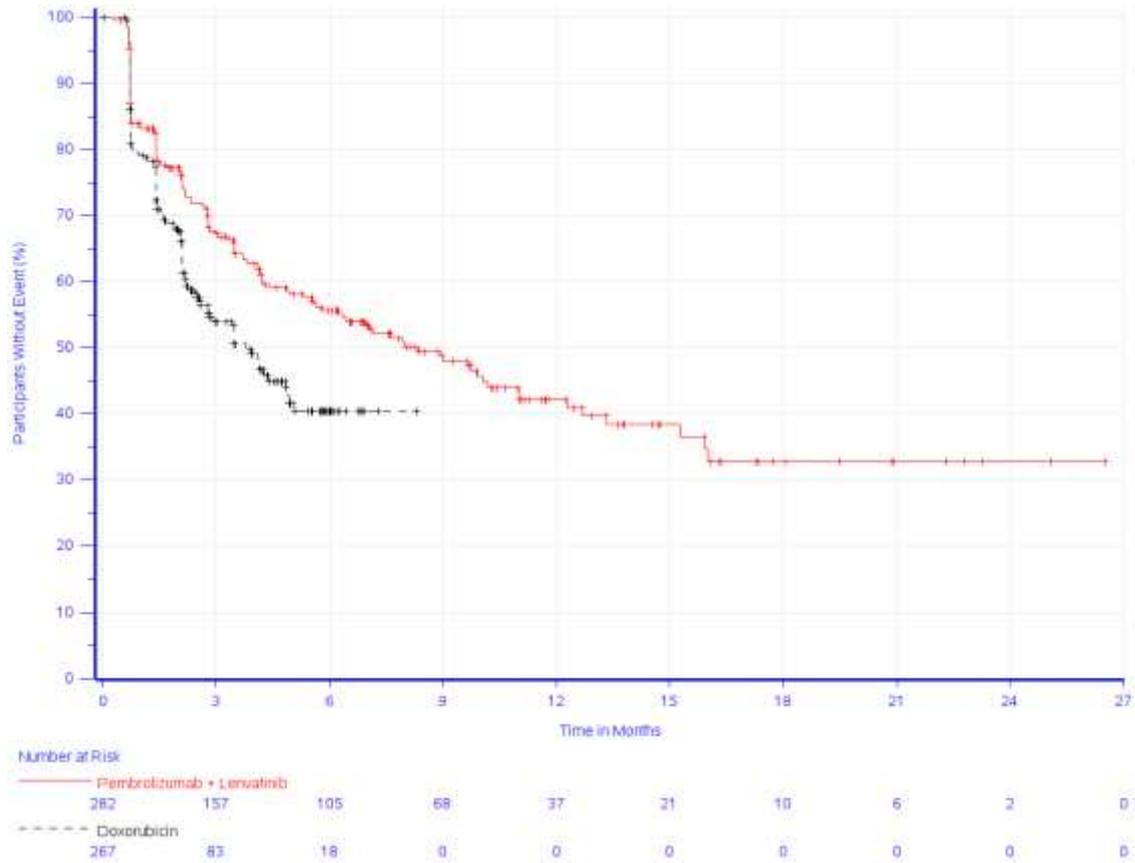


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

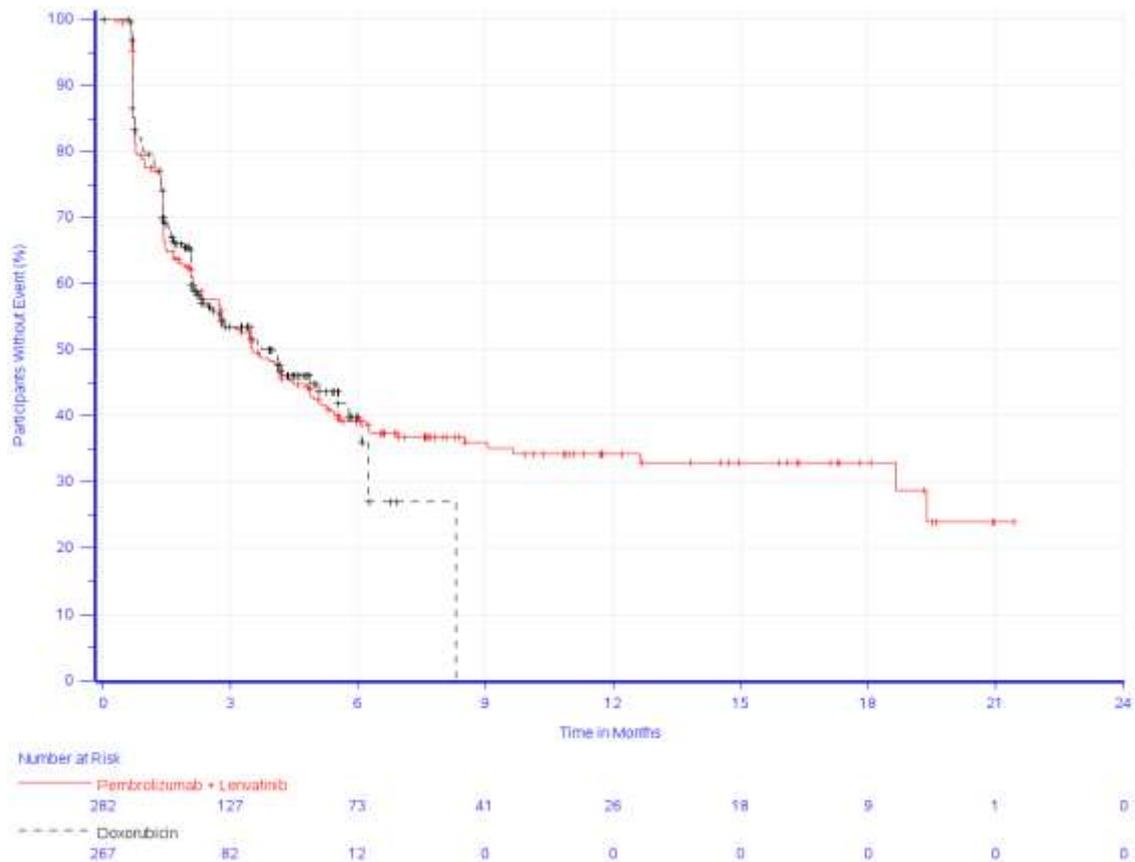


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

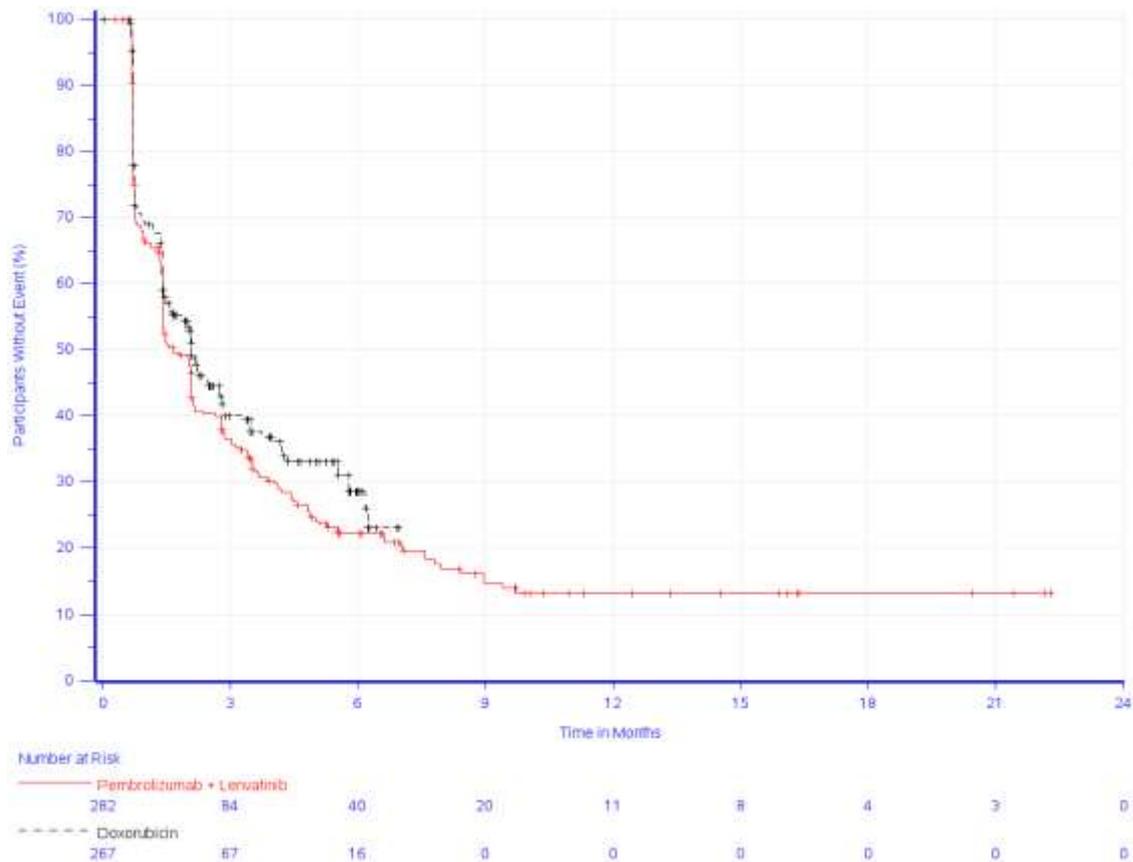


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

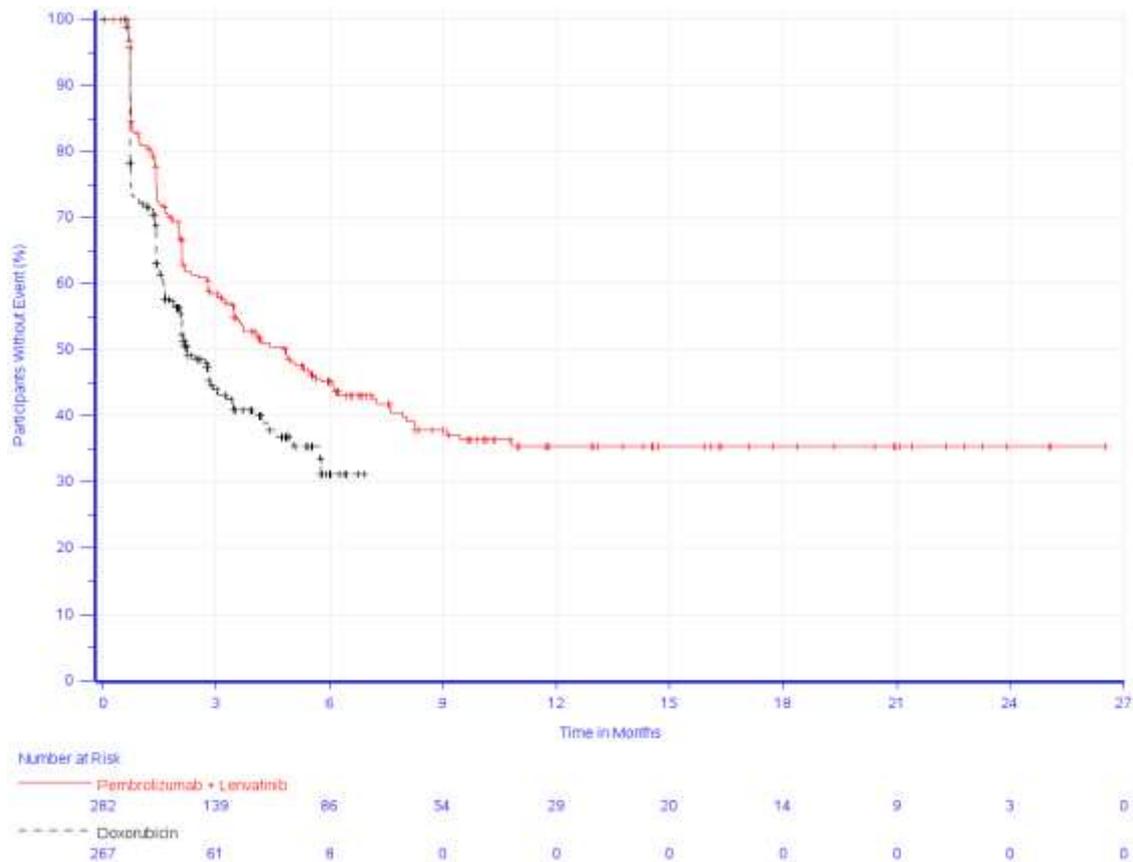


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

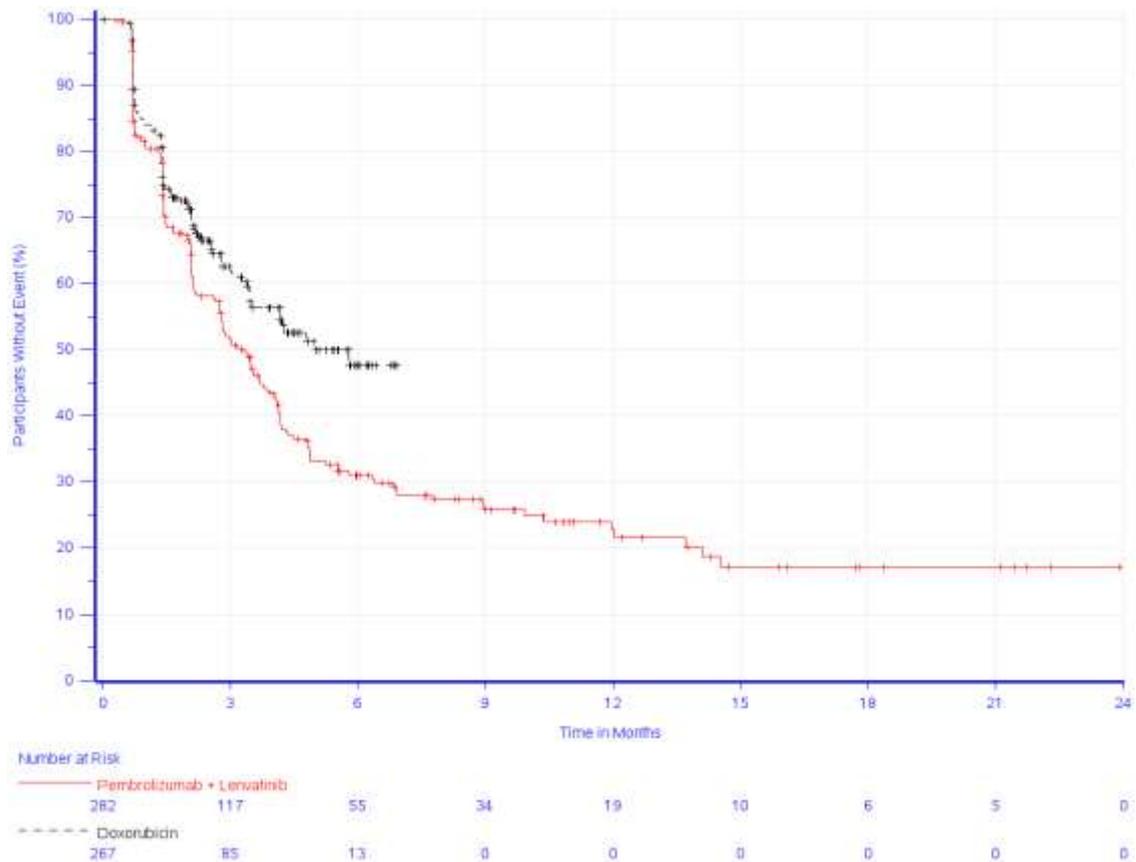


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
Erschöpfung Pembrolizumab + Lenvatinib ^a	282	270	31,48 (23,21)	8,80 (1,03)	-4,99	-0,23
	Doxorubicin ^a	267	255	35,73 (26,06)	13,79 (1,18)	[-7,92; -2,05]
Übelkeit und Erbrechen Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	9,57 (18,52)	4,15 (0,88)	-4,95	-0,26
	Doxorubicin ^a	267	255	10,65 (20,35)	9,10 (1,02)	[-7,48; -2,43]
Schmerzen Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	30,56 (28,33)	5,10 (1,12)	0,33	-
	Doxorubicin ^a	267	255	31,05 (29,77)	4,76 (1,28)	[-2,86; 3,53]
Dyspnoe Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	15,80 (23,29)	0,89 (0,96)	-6,83	-0,33
	Doxorubicin ^a	267	255	17,12 (24,72)	7,72 (1,10)	[-9,59; -4,08]
Schlaflosigkeit Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	24,32 (27,51)	1,97 (1,16)	-4,10	-0,16
	Doxorubicin ^a	267	255	28,10 (29,71)	6,07 (1,33)	[-7,43; -0,78]
Appetitverlust Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	19,88 (27,49)	12,60 (1,26)	0,48	-
	Doxorubicin ^a	267	255	22,48 (31,16)	12,12 (1,49)	[-3,19; 4,15]
Verstopfung Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	21,73 (28,40)	-0,66 (1,16)	-6,79	-0,27
	Doxorubicin ^a	267	255	23,92 (31,70)	6,13 (1,33)	[-10,10; -3,48]

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
Diarrhö						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	270	7,04 (16,88)	9,73 (0,88)	5,35	0,24
Doxorubicin ^a	267	255	7,32 (17,71)	4,38 (1,09)	[2,71; 7,98]	[0,12; 0,36]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.

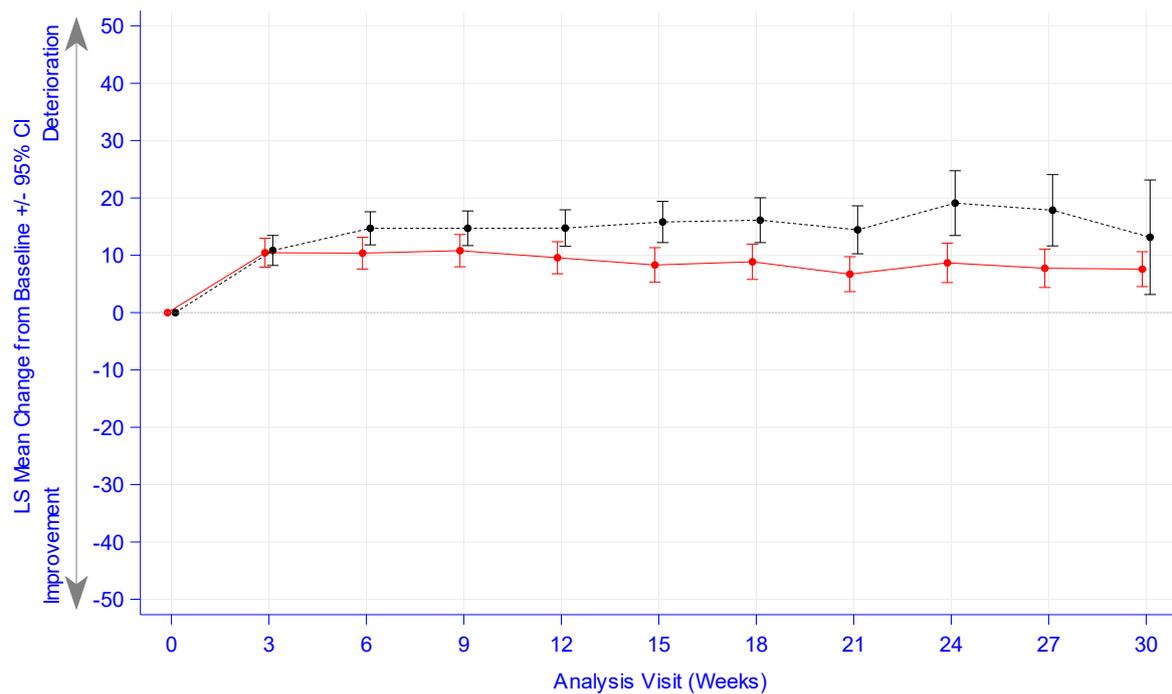
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.

f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt.

g: Obere Grenze des Konfidenzintervalls > -0.2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Skalen „Erschöpfung“ (MWD -4,99; 95 %-KI [-7,92; -2,05]) und „Übelkeit und Erbrechen“ (MWD -4,95; 95 %-KI [-7,48; -2,43]) sowie den Einzelfragen „Dyspnoe“ (MWD -6,83; 95 %-KI [-9,59; -4,08]), „Schlaflosigkeit“ (MWD -4,10; 95 %-KI [-7,43; -0,78]) und „Verstopfung“ (MWD -6,79; 95 %-KI [-10,10; -3,48]). Ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigt sich für die Einzelfrage „Diarrhö“ (MWD 5,35; 95 %-KI [2,71; 7,98]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-28). Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline.



Number of participants

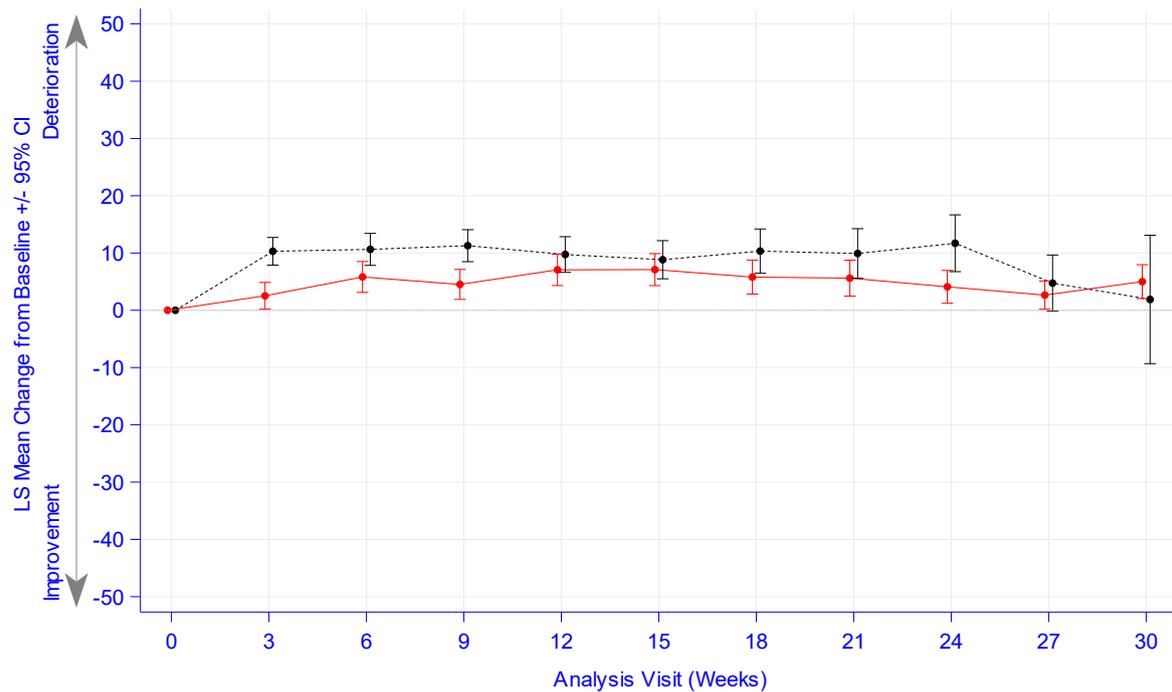
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 4-13: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

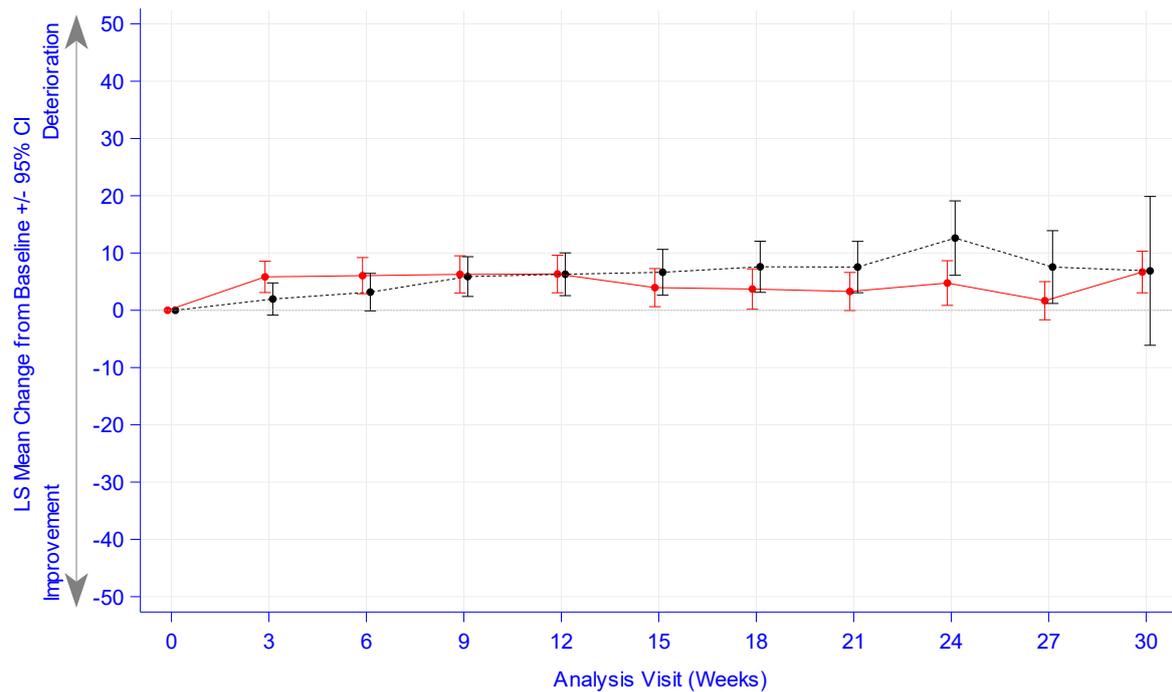
—●—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -●-	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 4-14: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

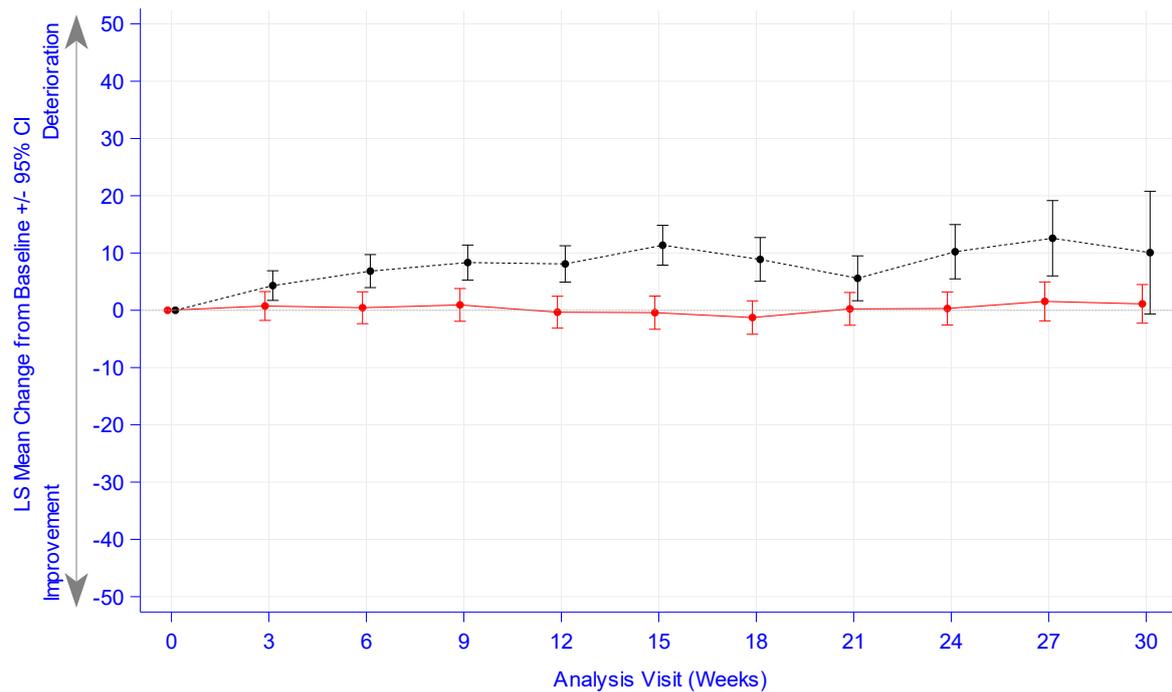
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - - - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 4-15: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

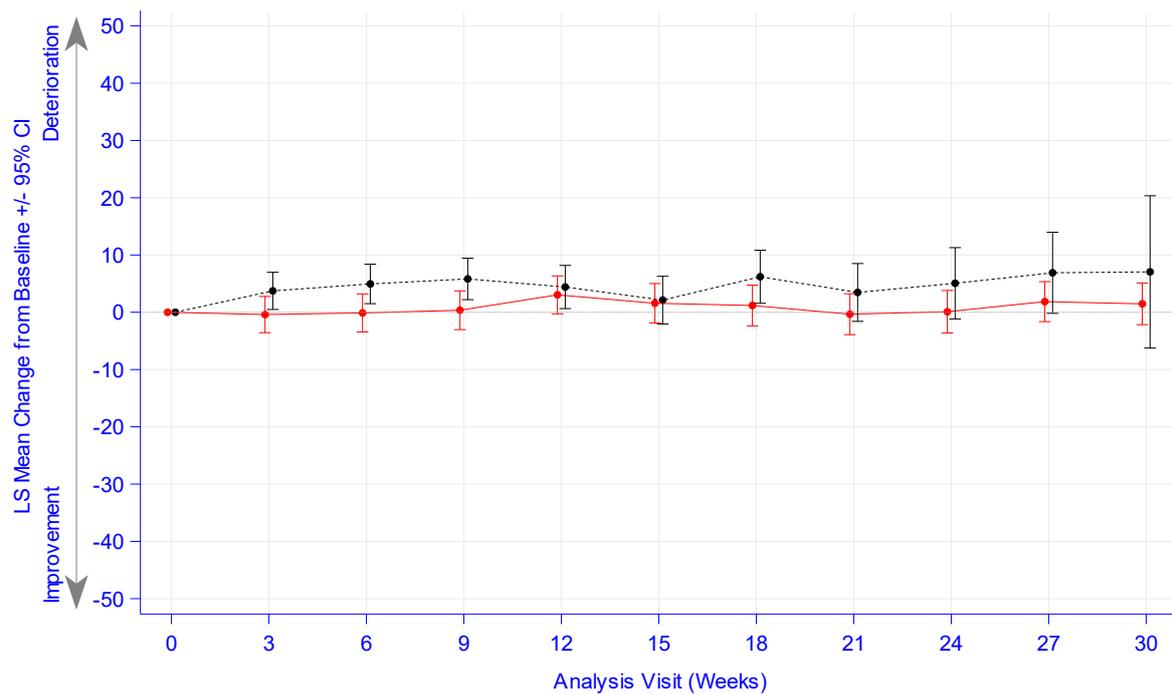
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
·····	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Dyspnea

Abbildung 4-16: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

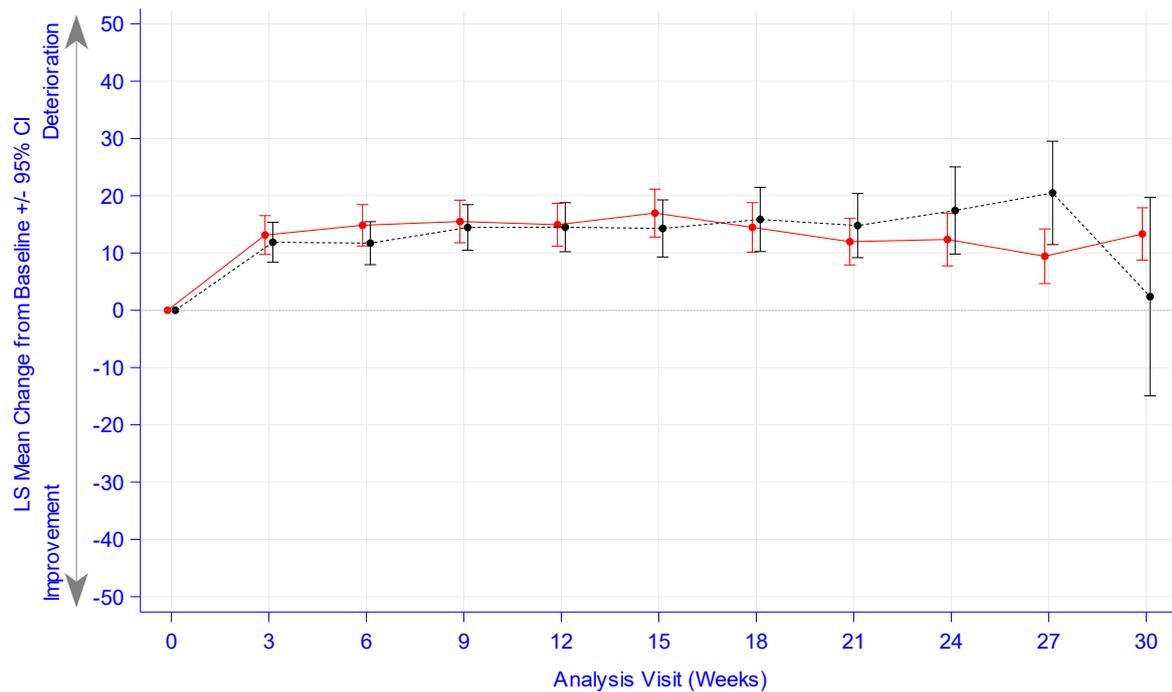
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
·····	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 4-17: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

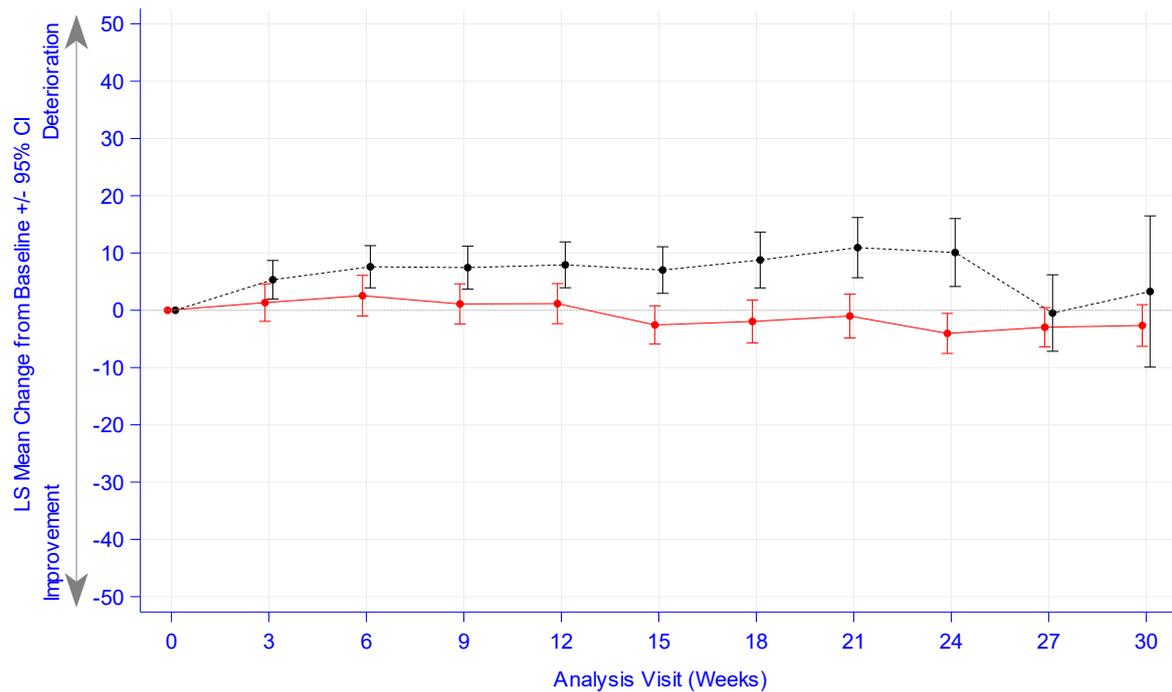
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 4-18: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

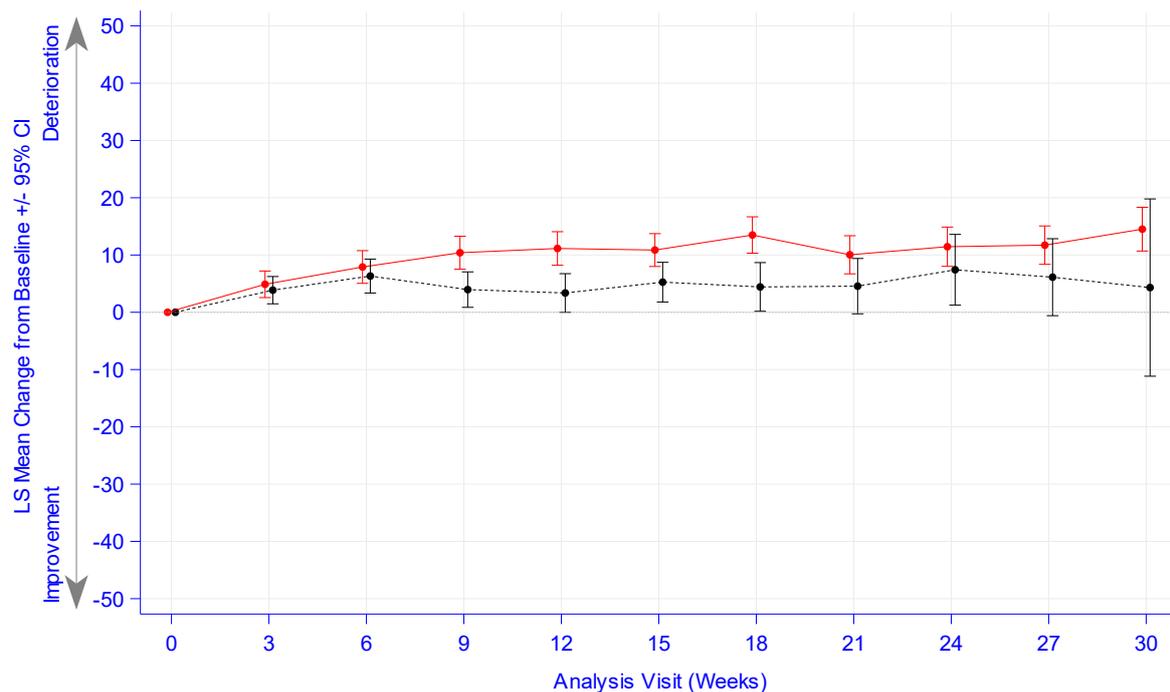
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
·····	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 4-19: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - - - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Diarrhea

Abbildung 4-20: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomatik“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) – Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Der EORTC QLQ-EN24 ist ein standardisierter Fragebogen, der die Bewertung der Lebensqualität bei Patientinnen mit EC, die mit einer spezifischen Therapie behandelt werden, ermöglicht. Der Fragebogen besteht aus 24 Items, darunter folgende 10 Symptomskalen, über die die Kategorie Morbidität erfasst wird:</p> <p>Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphödem • Urologische Beschwerden • Gastrointestinale Beschwerden • Eingeschränkte Körperwahrnehmung • Sexuelle / Vaginale Probleme • Rücken- und Beckenschmerzen • Kribbel- / Taubheitsgefühl • Muskulärer Schmerz • Haarausfall • Geschmacksveränderung <p>Der QLQ-EN24 wird als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität von EC-Patientinnen in klinischen Studien empfohlen.</p> <p>Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag eines jeden Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie beim Absetzen der Studienmedikation und zur Off-Treatment Visite.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte: Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline auftritt. Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. <p>Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-EN24-Fragebogens bezüglich der o.g. zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.</p> <p>Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“), ECOG Leistungsstatus</p>

(„0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von MMRM Modellen, welche die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, den Baseline-Wert und die vier Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographische Region und vorherige Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen einschloss. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte. Das Modell schloss Erhebungszeitpunkte, Behandlungsgruppe, Analyse-Strata und einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm als kategoriale Kovariaten und das Ansprechen bei Studienbeginn als fixe Kovariate ein. Patientinnen ohne Baseline-Wert wurden ausgeschlossen. Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wurde nur berechnet, wenn das KI für die mittlere Differenz die Null ausschließt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt.

Die Analysen des EORTC QLQ-EN24 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.

dMMR: Mismatch Repair Deficient; EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; FAS: Full Analysis Set; IA: Interimsanalyse; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; pMMR: Mismatch Repair Proficient

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik als hoch eingestuft (Tabelle 4-30).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik betrug 7,8 Monate im Interventionsarm und 3,1 Monate im Kontrollarm.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-31 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-EN24 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Lenvatinib ^a + Pembrolizumab ^a (N ^b =282)		Doxorubicin ^a (N ^b =267)	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	280 (99,3)	222 (78,7)	266 (99,6)	217 (81,3)
Zyklus 1	278 (98,6)	215 (76,2)	265 (99,3)	208 (77,9)
Zyklus 2	265 (94,0)	202 (71,6)	251 (94,0)	190 (71,2)
Zyklus 3	252 (89,4)	204 (72,3)	225 (84,3)	172 (64,4)
Zyklus 4	237 (84,0)	183 (64,9)	178 (66,7)	130 (48,7)
Zyklus 5	226 (80,1)	177 (62,8)	151 (56,6)	108 (40,4)
Zyklus 6	215 (76,2)	168 (59,6)	124 (46,4)	87 (32,6)
Zyklus 7	208 (73,8)	156 (55,3)	108 (40,4)	71 (26,6)
Zyklus 8	193 (68,4)	138 (48,9)	64 (24,0)	41 (15,4)
Zyklus 9 bis 38 ^c				
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 9 bis 38 ; n1: Anzahl der Patienten, bei denen keine Daten aus einem Grund fehlen, der durch die Planung bedingt ist; n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen</p>				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 betragen bis Zyklus 3 über 70 % und ab Zyklus 8 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik aus Studie 309 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Lymphödem	240	135 (56,3)	4,11 [2,79; 5,82]	233	116 (49,8)	2,56 [2,04; 3,55]	0,77 [0,59; 1,00]	0,051
Urologische Beschwerden	240	102 (42,5)	9,73 [5,55; -]	233	75 (32,2)	Nicht erreicht [3,98; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,703
Gastrointestinale Beschwerden	240	138 (57,5)	4,17 [2,89; 4,93]	233	100 (42,9)	4,17 [2,89; 5,78]	0,95 [0,73; 1,24]	0,712
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	240	108 (45,0)	6,34 [4,21; -]	233	126 (54,1)	2,10 [1,48; 2,37]	0,54 [0,41; 0,70]	< 0,001
Sexuelle / Vaginale Probleme	58	10 (17,2)	3,55 [1,48; -]	41	11 (26,8)	4,83 [2,10; 5,88]	1,23 [0,43; 3,55]	0,701
Rücken- und Beckenschmerzen	240	134 (55,8)	4,11 [2,99; 5,52]	233	91 (39,1)	4,60 [2,83; -]	1,07 [0,81; 1,41]	0,644
Kribbel- / Taubheitsgefühl	240	102 (42,5)	11,27 [4,30; -]	233	84 (36,1)	6,11 [3,65; -]	0,89 [0,66; 1,19]	0,427
Muskulärer Schmerz	240	150 (62,5)	2,10 [1,48; 2,76]	233	104 (44,6)	3,06 [2,33; 4,63]	1,33 [1,03; 1,72]	0,028
Haarausfall	240	81 (33,8)	12,45 [8,25; -]	233	170 (73,0)	0,72 [0,72; 0,76]	0,12 [0,09; 0,17]	< 0,001
Geschmacksveränderung	240	162 (67,5)	1,61 [1,41; 2,10]	233	161 (69,1)	1,41 [0,95; 1,45]	0,73 [0,58; 0,91]	0,006

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Symptomskalen zu „Eingeschränkter Körperwahrnehmung“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,41; 0,70]), „Haarausfall“ (HR 0,12; 95 %-KI [0,09; 0,17]) und „Geschmacksveränderung“ (HR 0,73; 95 %-KI [0,58; 0,91]). Es zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Skala zu „Muskulärem Schmerz“ (HR 1,33; 95 %-KI [1,03; 1,72]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-32).

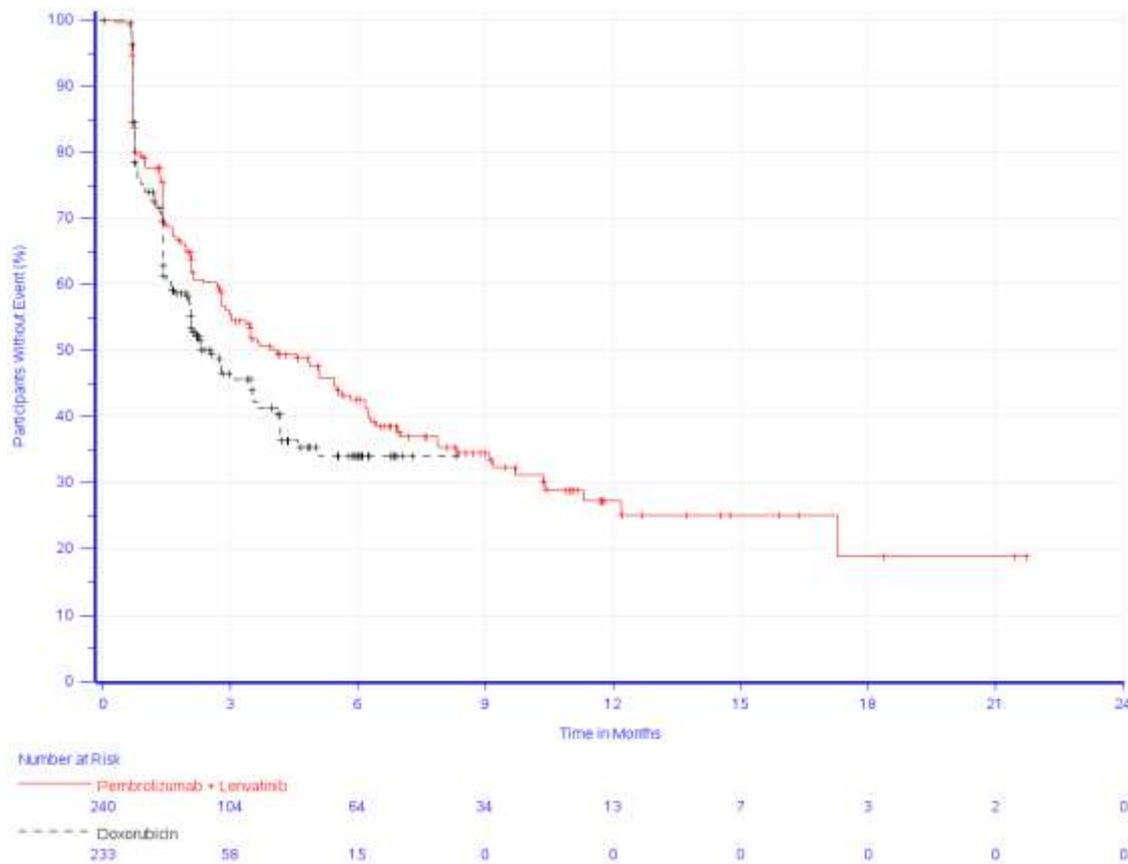


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Lymphödem) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

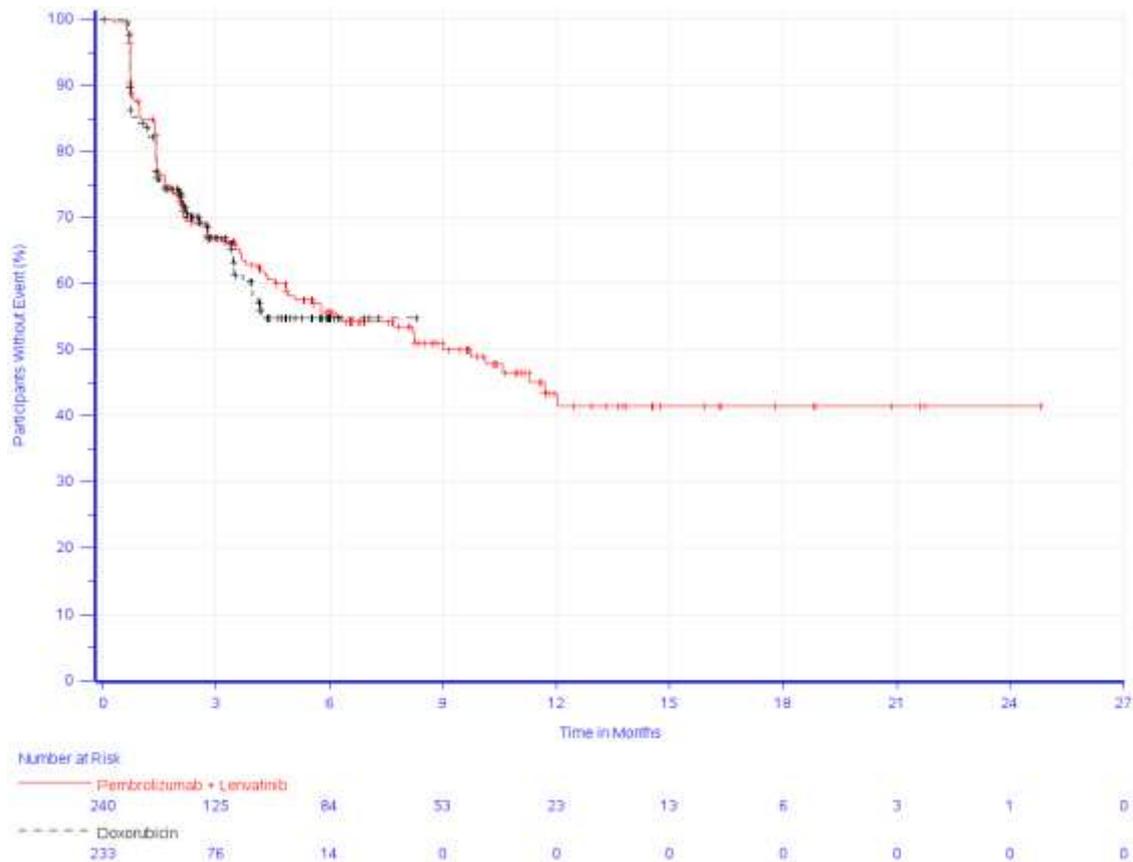


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Urologische Beschwerden) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

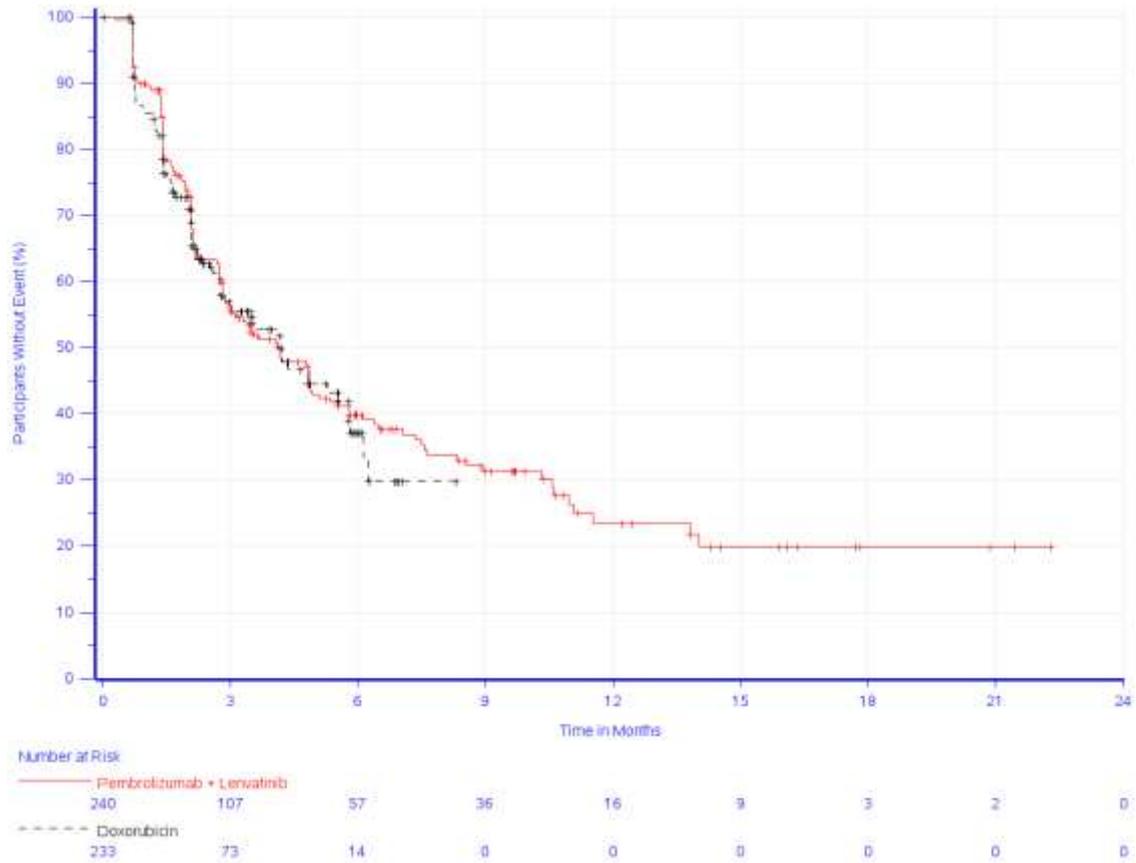


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

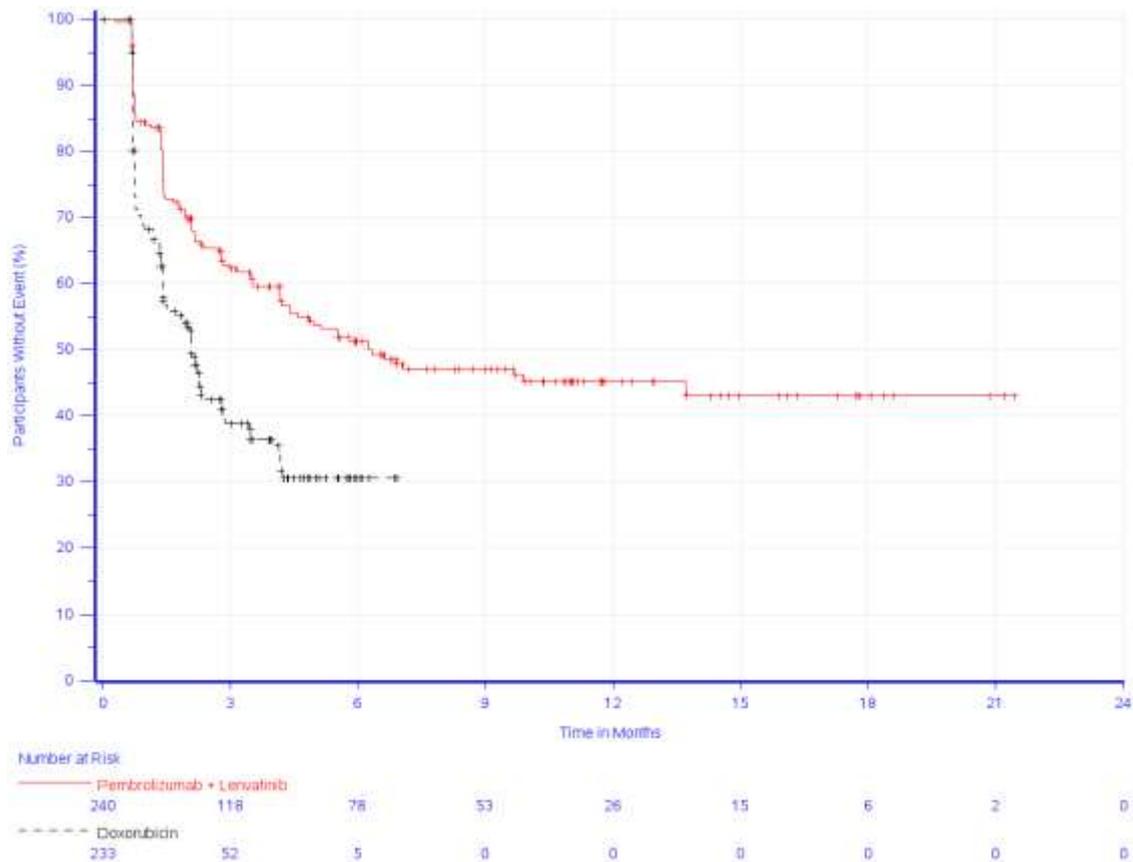


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Eingeschränkte Körperwahrnehmung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

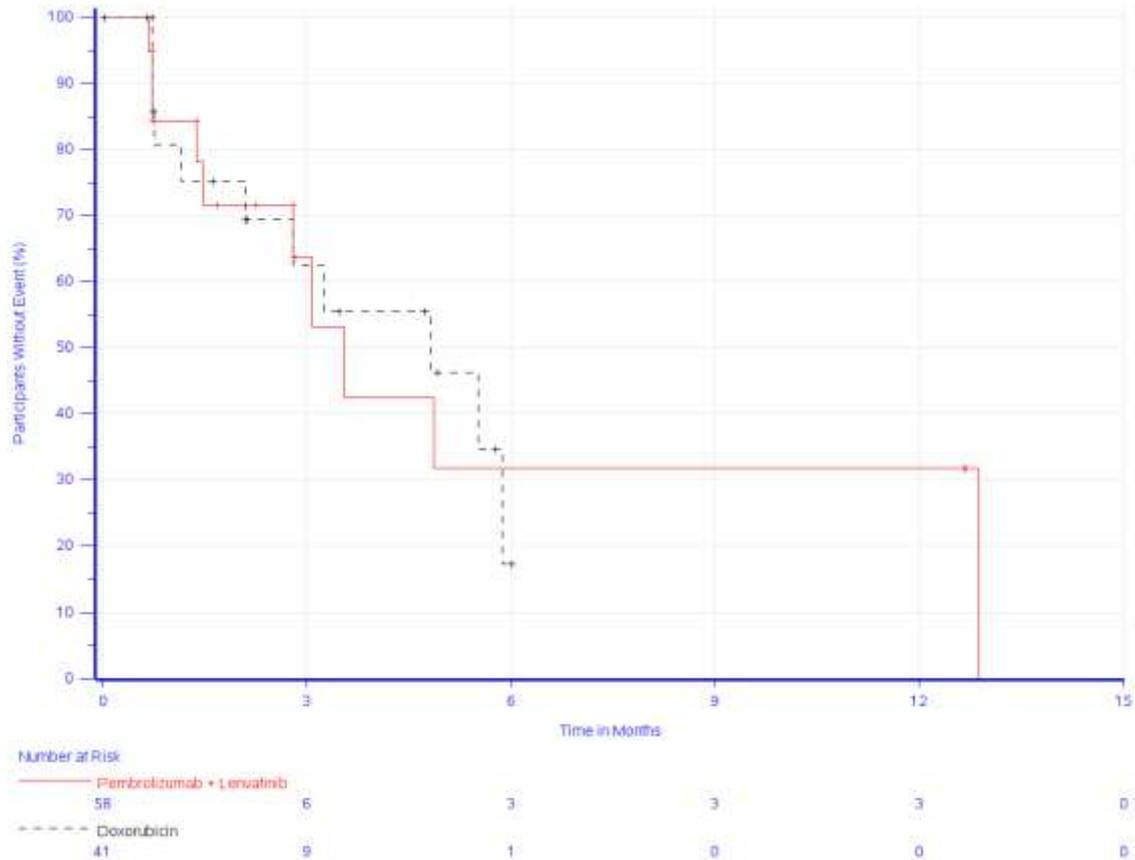


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle / Vaginale Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

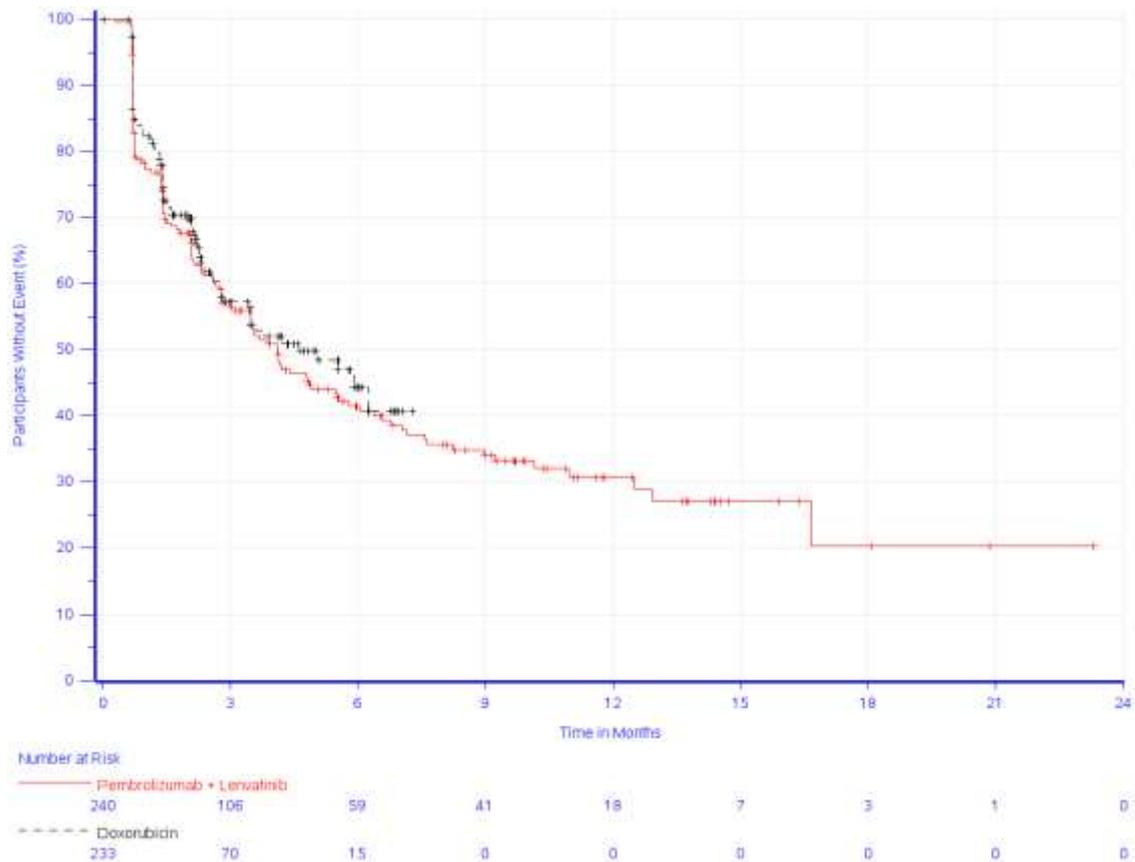


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

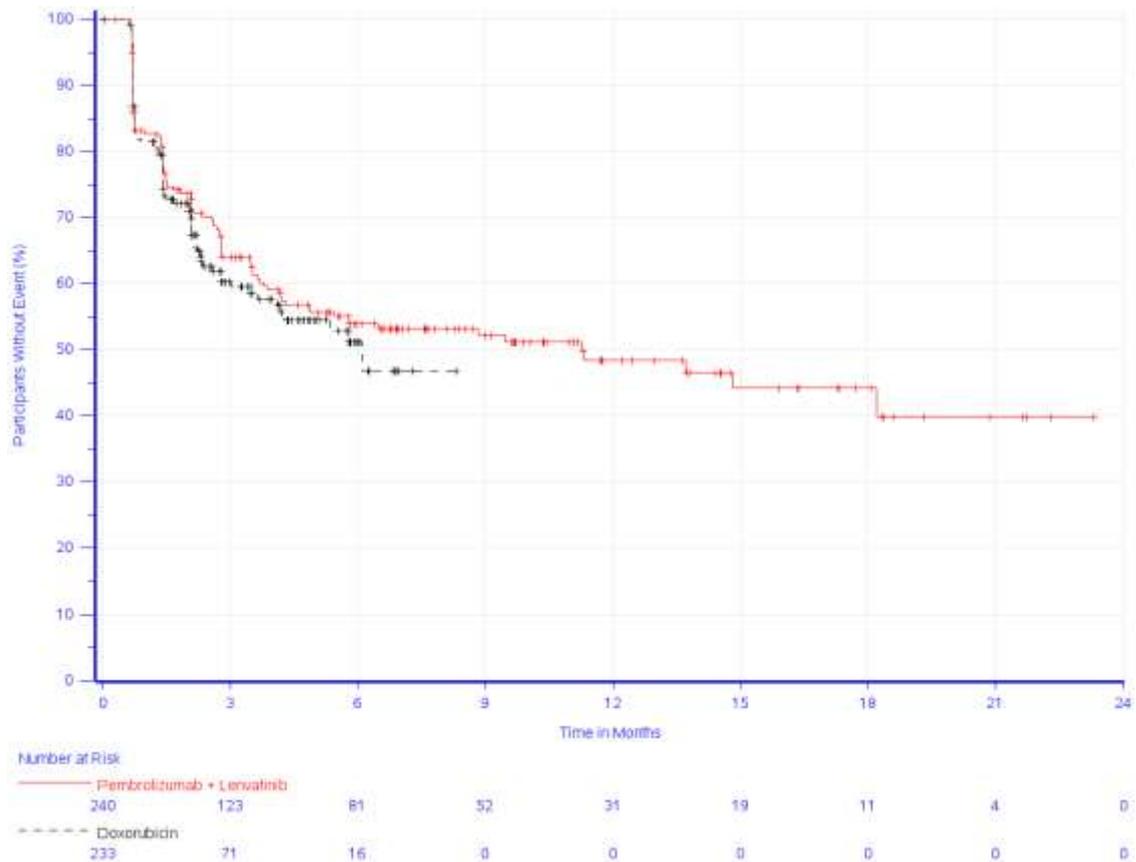


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Kribbel- / Taubheitsgefühl) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

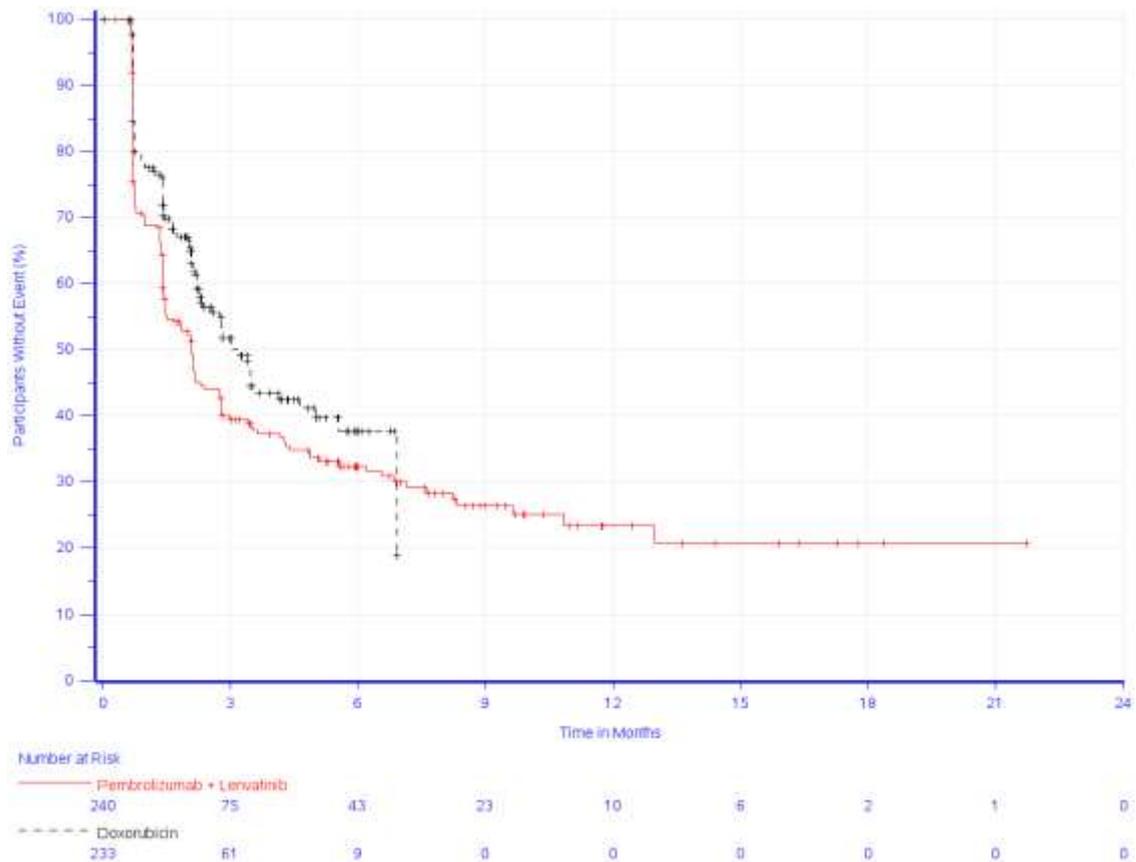


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Muskulärer Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

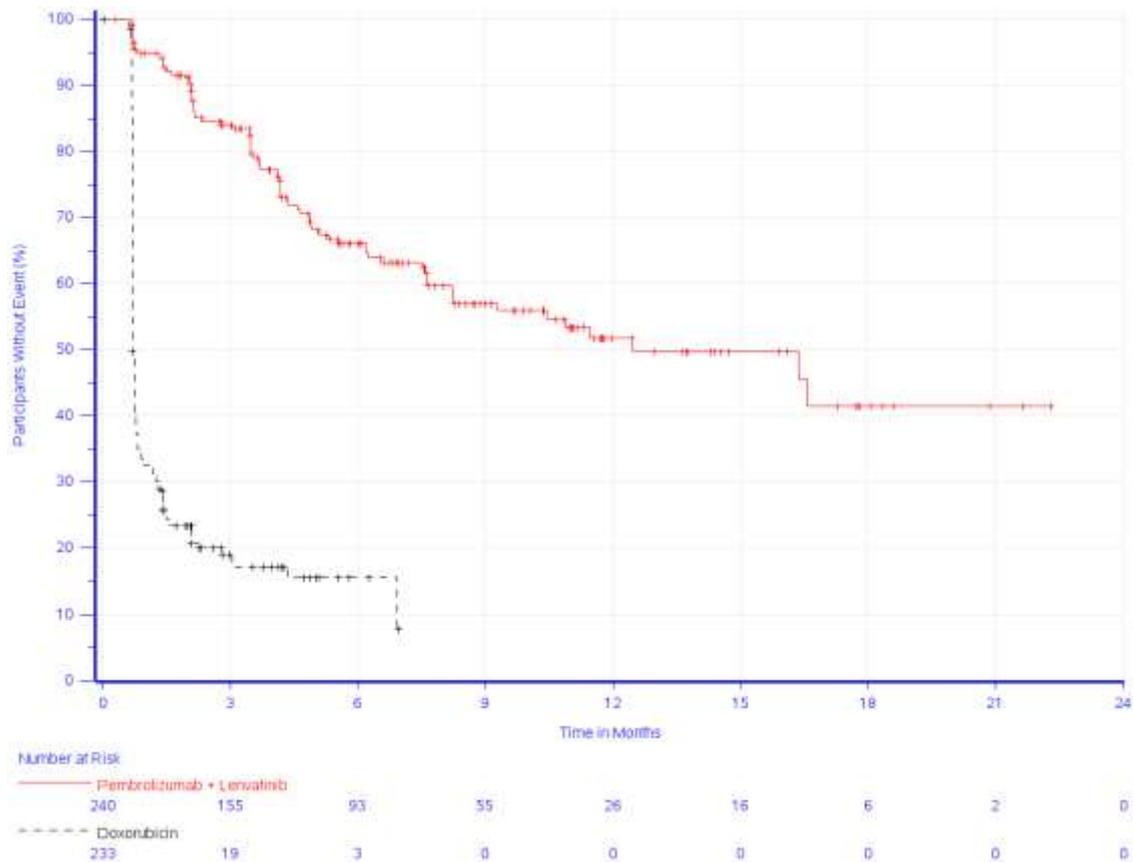


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Haarausfall) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

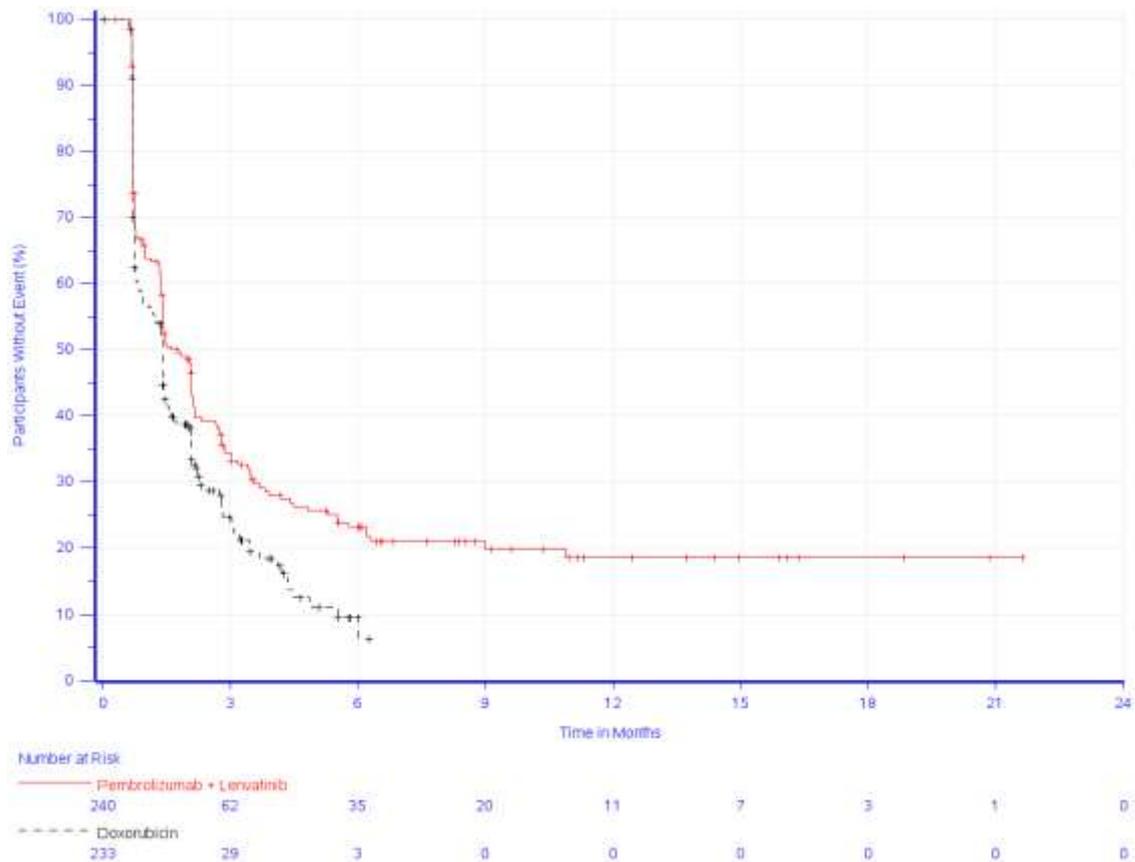


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Geschmacksveränderung) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert- differenz ^e [95 %-KI]	Standardisie- rte Mittelwert- differenz ^f [95 %-KI]
Lymphödem						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	18,48 (26,48)	2,45 (1,21)	-5,74	-0,26
Doxorubicin ^a	233	214	16,43 (24,52)	8,19 (1,38)	[-9,15; -2,34]	[-0,41; -0,10]
Urologische Beschwerden						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	15,57 (18,83)	-0,44 (0,82)	-2,73	-0,18
Doxorubicin ^a	233	214	16,24 (19,83)	2,29 (0,91)	[-5,00; -0,46]	[-0,34; -0,03]
Gastrointestinale Beschwerden						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	13,76 (15,13)	2,72 (0,69)	-0,16	-
Doxorubicin ^a	233	214	15,36 (15,28)	2,88 (0,79)	[-2,11; 1,78]	-
Eingeschränkte Körperwahrnehmung						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	23,60 (29,04)	-0,39 (1,48)	-12,64	-0,49
Doxorubicin ^a	233	214	26,71 (31,05)	12,25 (1,63)	[-16,73; - 8,56]	[-0,65; -0,33]
Sexuelle / Vaginale Probleme						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	58	19	32,75 (29,27)	-2,86 (5,72)	-7,18	-
Doxorubicin ^a	41	22	33,33 (30,86)	4,32 (4,63)	[-19,64; 5,28]	-
Rücken- und Beckenschmerzen						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	31,83 (30,94)	-1,37 (1,19)	-3,32	-
Doxorubicin ^a	233	214	34,74 (31,70)	1,95 (1,39)	[-6,72; 0,07]	-
Kribbel- / Taubheits- gefühl						

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert- differenz ^e [95 %-KI]	Standardisier- te Mittelwert- differenz ^f [95 %-KI]
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	34,09 (31,37)	-4,46 (1,32)	-4,14	-0,17
Doxorubicin ^a	233	214	28,04 (30,52)	-0,32 (1,49)	[-7,84; -0,44]	[-0,32; -0,02]
Muskulärer Schmerz						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	25,34 (27,55)	7,93 (1,36)	6,58	0,25
Doxorubicin ^a	233	214	22,74 (28,38)	1,35 (1,55)	[2,76; 10,39]	[0,10; 0,39]
Haarausfall						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	14,48 (31,33)	-4,80 (1,40)	-60,51	-2,27
Doxorubicin ^a	233	214	19,78 (36,80)	55,72 (1,62)	[-64,49; - 56,54]	[-2,42; -2,12]
Geschmacksveränderung						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	240	221	11,01 (21,89)	13,63 (1,49)	-13,41	-0,48
Doxorubicin ^a	233	214	17,29 (27,73)	27,04 (1,72)	[-17,60; - 9,22]	[-0,63; -0,33]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.

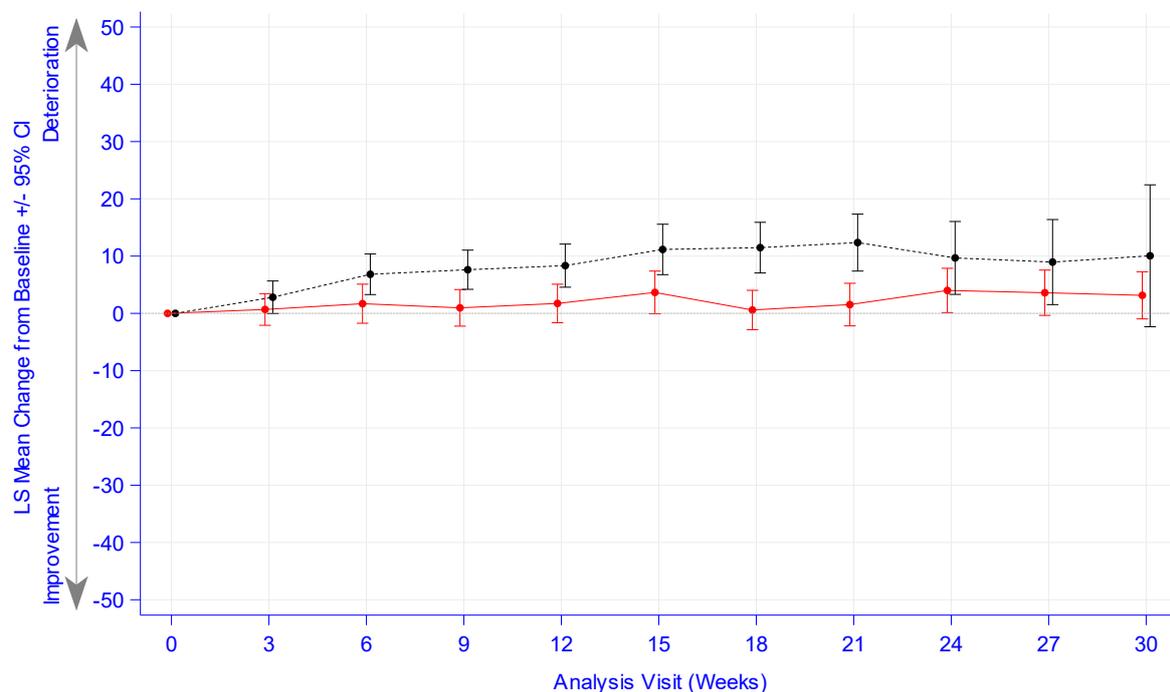
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.

f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Skalen

„Lymphödem“ (MWD -5,74; 95 %-KI [-9,15; -2,34]), „Urologische Beschwerden“ (MWD -2,73; 95 % KI [-5,00; -0,46]), „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ (MWD -12,64; 95 %-KI [-16,73; -8,56]), „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ (MWD -4,14; 95 %-KI [-7,84; -0,44]), „Haarausfall“ (MWD -60,51; 95 %-KI [-64,49; -56,54]) und „Geschmacksveränderung“ (MWD -13,41; 95 %-KI [-17,60; -9,22]). Ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigt sich für die Skala „Muskulärer Schmerz“ (MWD 6,58; 95 %-KI [2,76; 10,39]). Für die übrigen Symptomskalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-33). Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen) gegenüber Baseline.



Number of participants

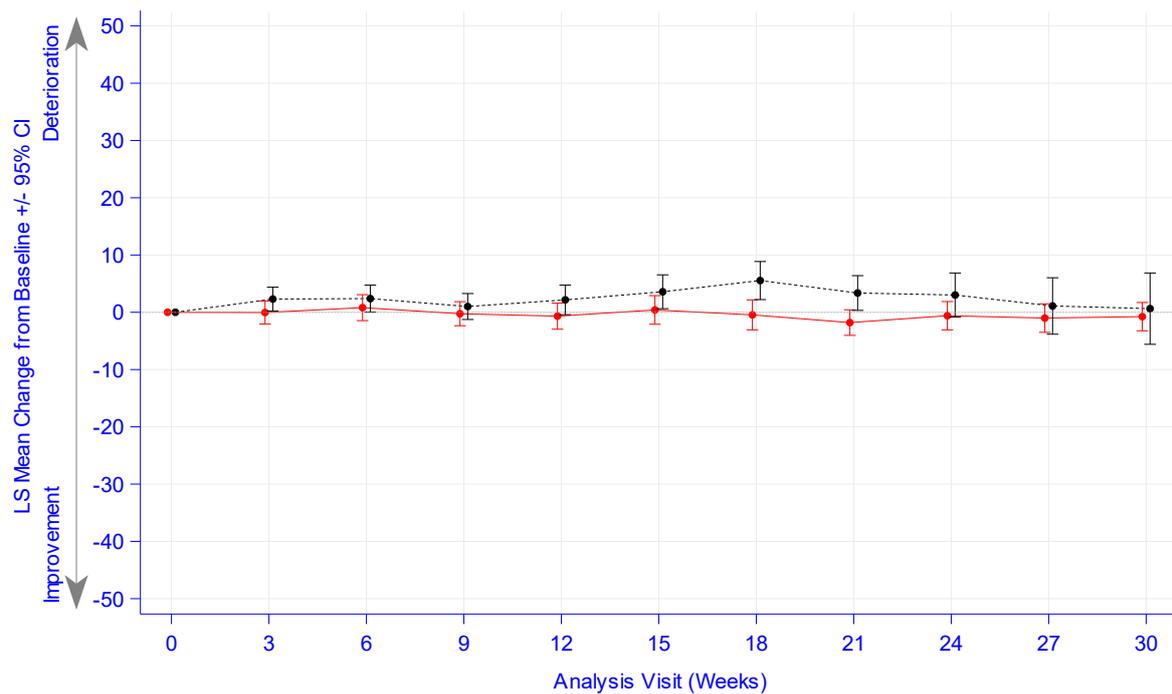
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
— Pembrolizumab + Lenvatinib	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - - Doxorubicin	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Lymphoedema

Abbildung 4-31: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Lymphödem) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

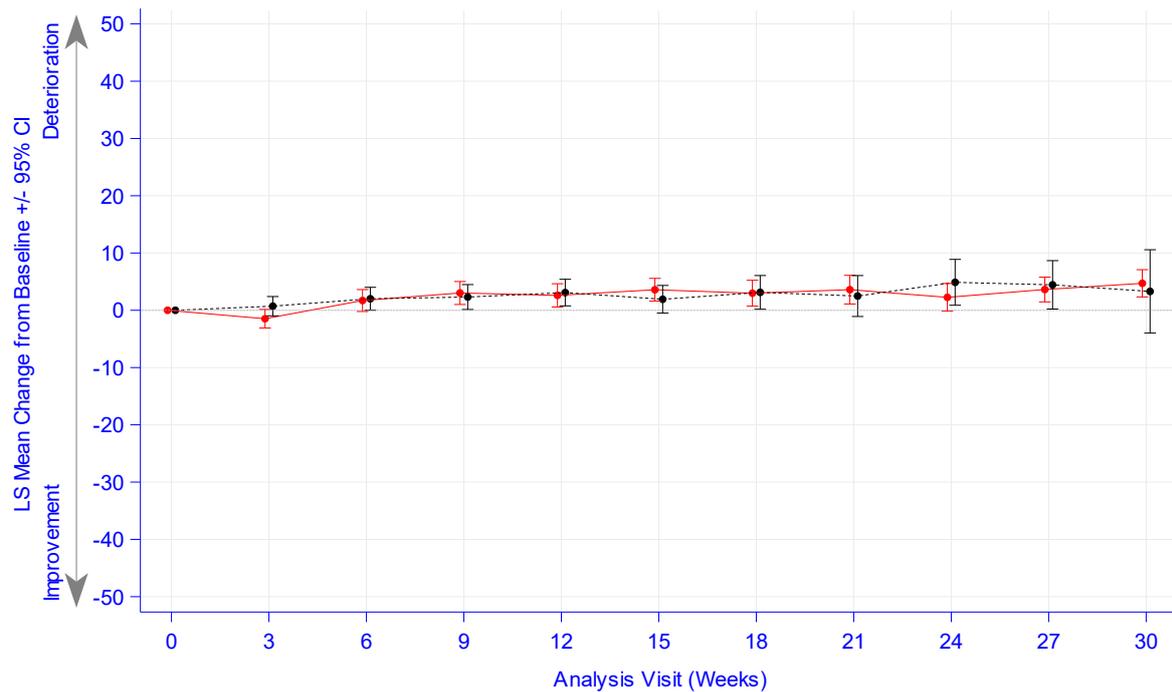
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Urological symptoms

Abbildung 4-32: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Urologische Beschwerden) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

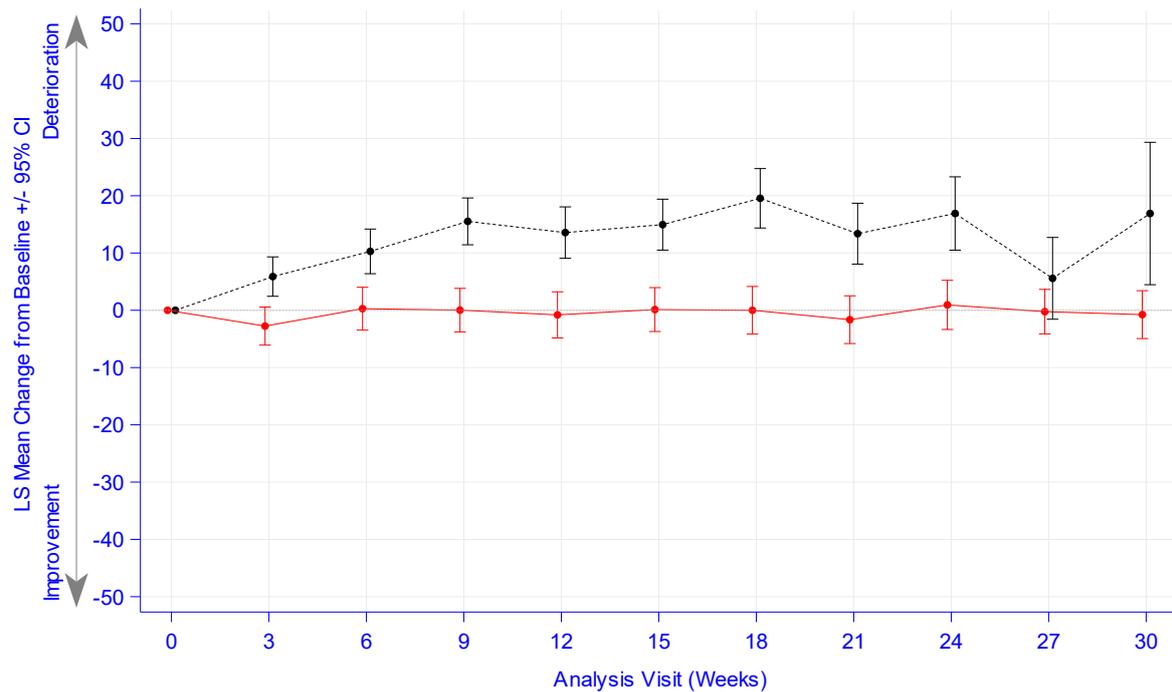
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - - - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinal symptoms

Abbildung 4-33: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



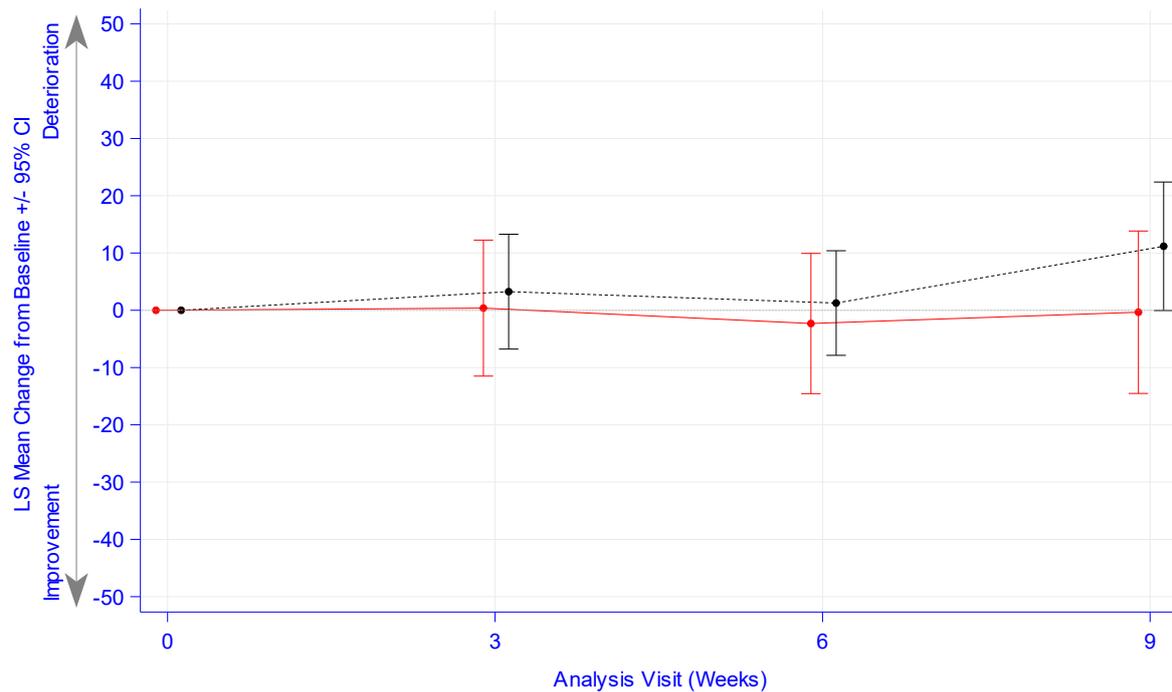
Number of participants

—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - - - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020
EORTC QLQ-EN24 Poor body image

Abbildung 4-34: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Eingeschränkte Körperwahrnehmung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

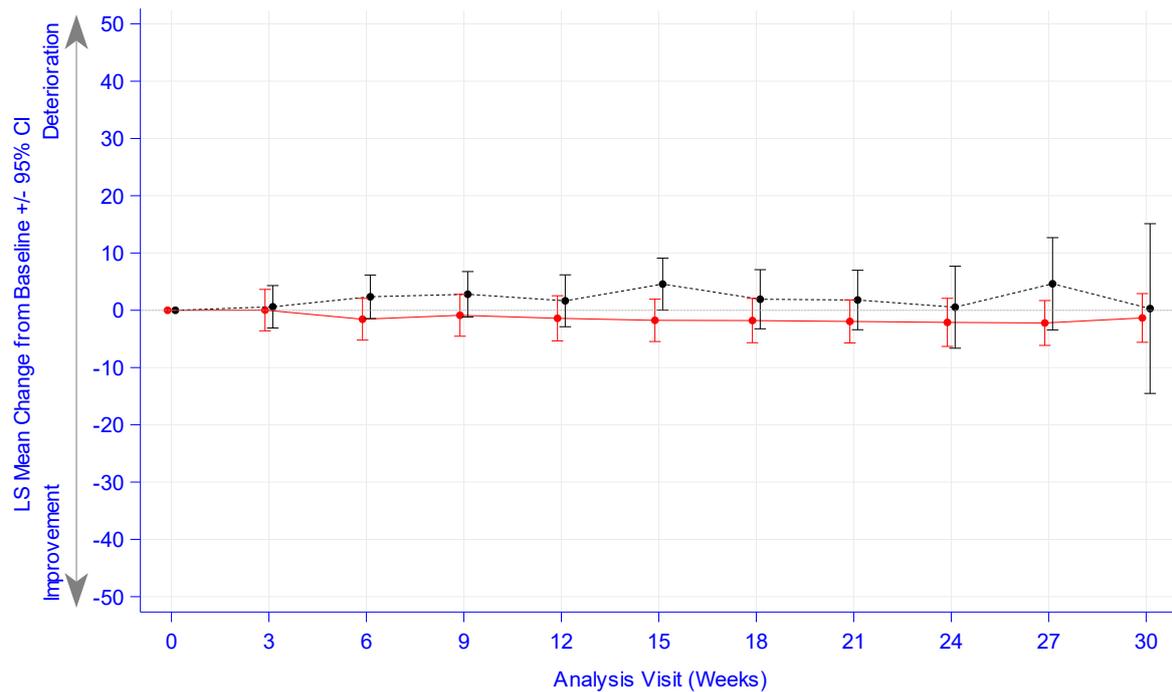
— Pembrolizumab + Lenvatinib	33	13	9	8
..... Doxorubicin	29	13	12	12

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Sexual/vaginal problems

Abbildung 4-35: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle / Vaginale Probleme) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

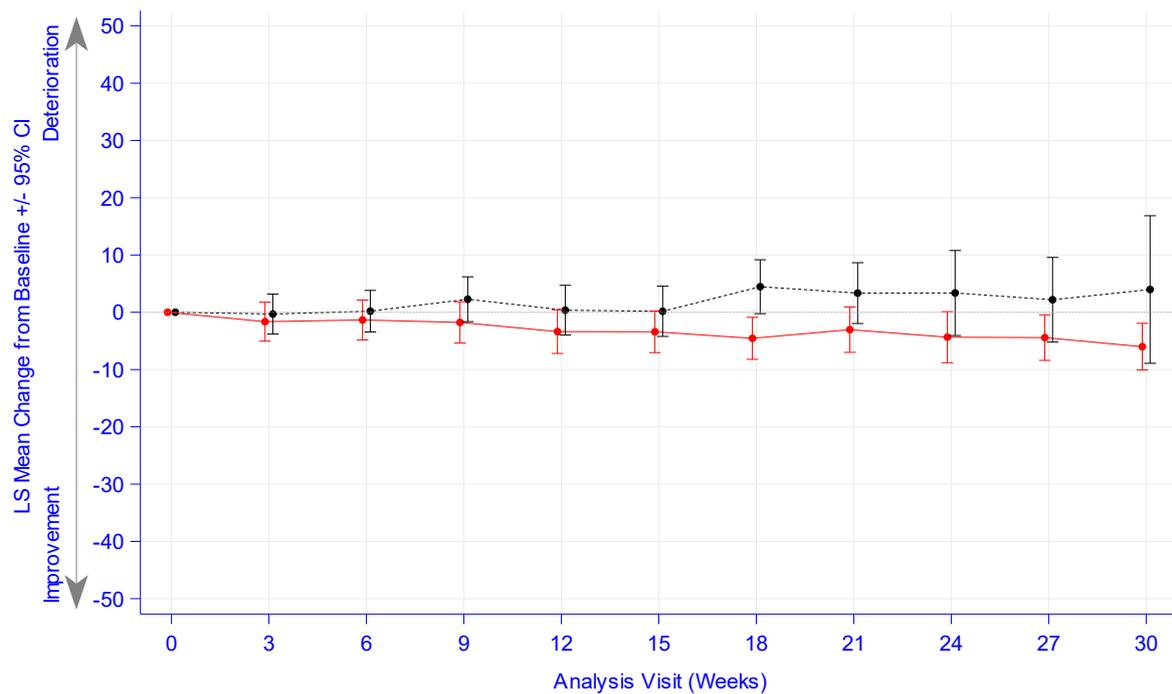
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Pain in back and pelvis

Abbildung 4-36: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

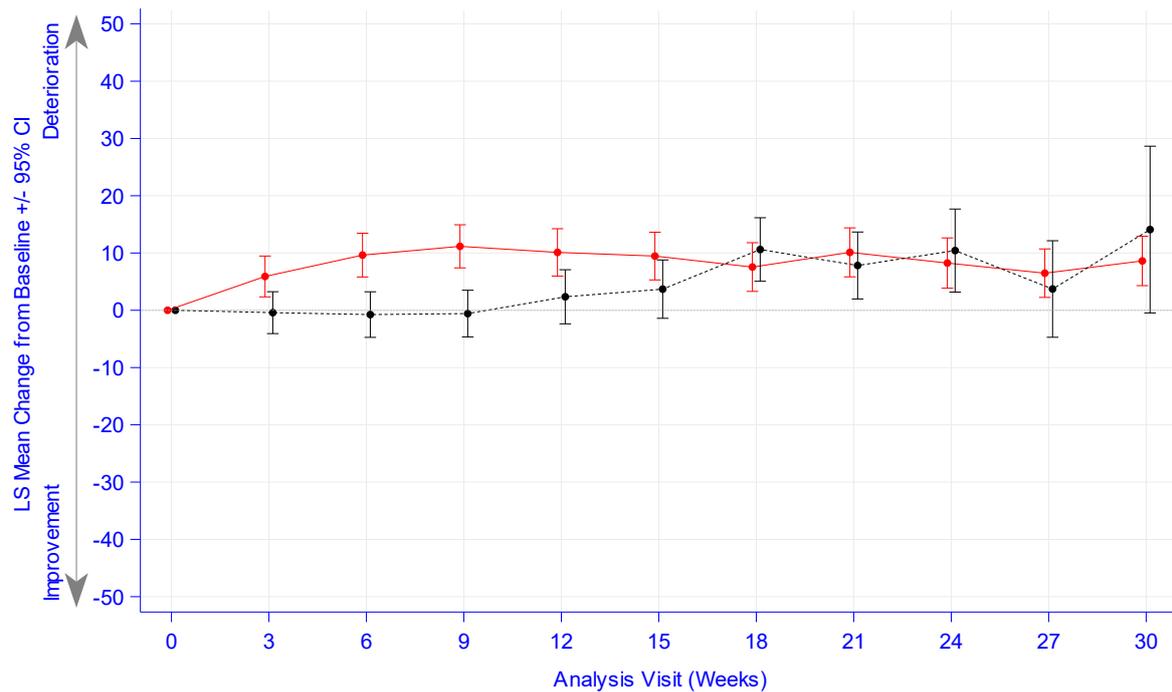


Number of participants

—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - - - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020
EORTC QLQ-EN24 Tingling/numbness

Abbildung 4-37: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Kribbel- / Taubheitsgefühl) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

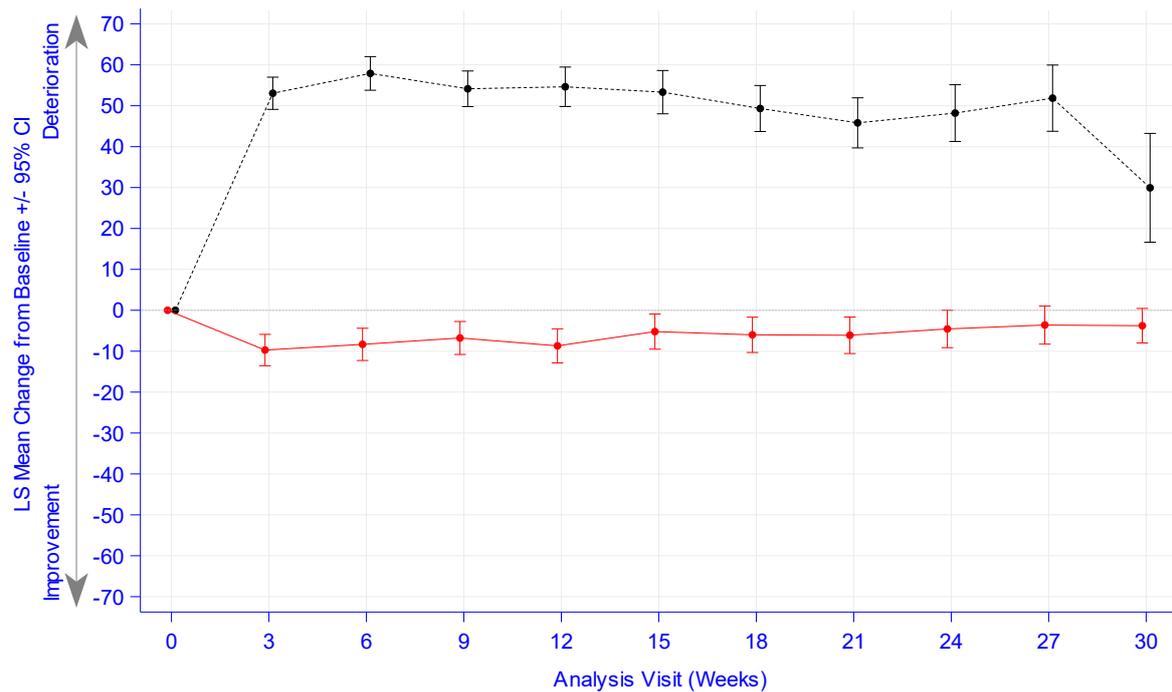
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Muscular pain

Abbildung 4-38: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Muskulärer Schmerz) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

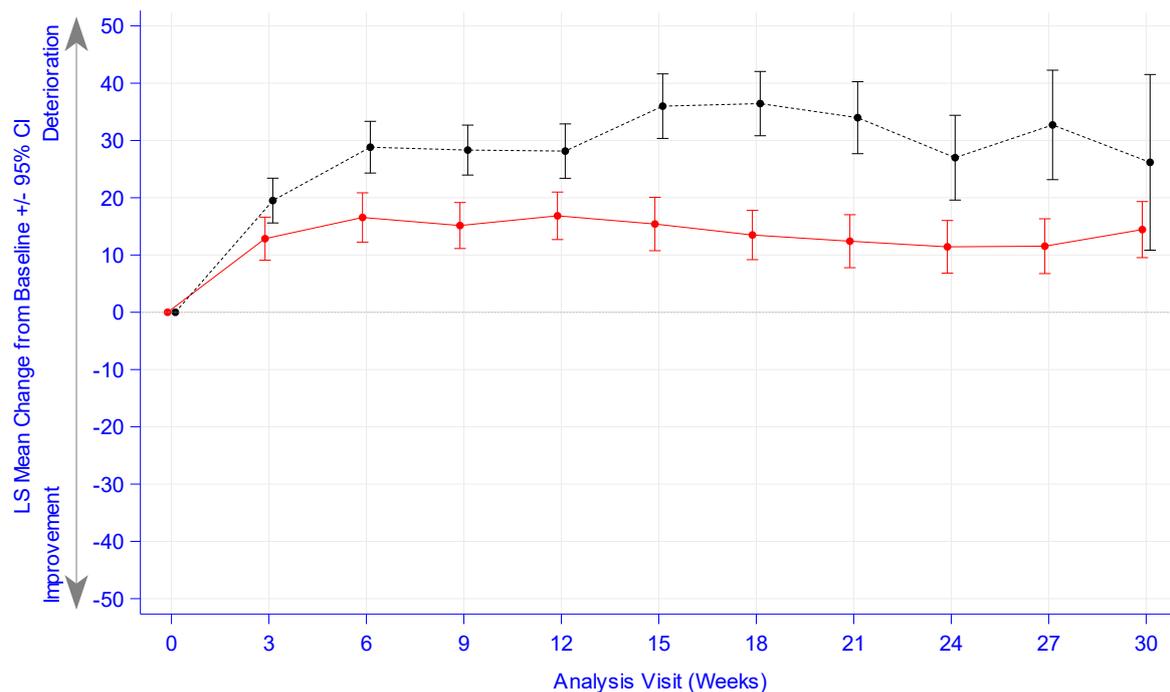
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	222	203	191	194	173	165	157	148	129	126	124
- - -	Doxorubicin										
	217	199	177	161	123	102	81	68	39	25	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Hair loss

Abbildung 4-39: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Haarausfall) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

— Pembrolizumab + Lenvatinib

222

203

191

194

173

165

157

148

129

126

124

- - - Doxorubicin

217

199

177

161

123

102

81

68

39

25

8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Taste change

Abbildung 4-40: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Geschmacksveränderung) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ EN24 – Symptomatik“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.4 European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Der EQ-5D wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt.</p> <p>Die fünf Dimensionen (jeweils ein Item) sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit <p>Für jede Dimension lautet die mögliche Antwort „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Aus den Antworten lassen sich 243 (3⁵) unterschiedliche Gesundheitszustände erfassen.</p> <p>Über die VAS des EQ-5D ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 15 mm (15 % der Gesamtskala) wurden als Schwellenwerte festgelegt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag eines jeden Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie beim Absetzen der Studienmedikation und zur Off-Treatment Visite.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm: Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 15 mm gegenüber Baseline auftritt. Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 15 mm werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. <p>Um die Validität der Auswertungen des EQ-5D VAS-Fragebogens bezüglich der VAS zu zeigen, wurde die entsprechende Rücklaufquote angegeben.</p> <p>Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“), ECOG Leistungsstatus („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.</p> <p>Die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den</p>

Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von MMRM Modellen, welche die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, den Baseline-Wert und die vier Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographische Region und vorherige Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen einschloss. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte. Das Modell schloss die Erhebungszeitpunkte, Behandlungsgruppe, Analyse-Strata und einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm als kategoriale Kovariaten und das Ansprechen bei Studienbeginn als fixe Kovariate ein. Patientinnen ohne Baseline-Wert wurden ausgeschlossen. Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wurde nur berechnet, wenn das KI für die mittlere Differenz die Null ausschließt.

Die Analysen des EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA 1, 26.10.2020) dargestellt.

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; IA: Interimsanalyse; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; pMMR: Mismatch Repair Proficient; VAS: Visual Analogue Scale

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des

EQ-5D VAS vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patienten der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als hoch eingestuft (Tabelle 4-35).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EQ-5D VAS betrug 8,1 Monate im Interventionsarm und 3,4 Monate im Kontrollarm.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-36 sind die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EQ-5D VAS berechnet werden konnte.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Lenvatinib ^a + Pembrolizumab ^a (N ^b =282)		Doxorubicin ^a (N ^b =267)	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	280 (99,3)	273 (99,3)	266 (99,6)	261 (97,8)
Zyklus 1	278 (98,6)	260 (92,2)	265 (99,3)	246 (92,1)
Zyklus 2	265 (94,0)	242 (85,8)	252 (94,4)	228 (85,4)
Zyklus 3	254 (90,1)	242 (85,8)	227 (85,0)	206 (77,2)
Zyklus 4	240 (85,1)	222 (78,7)	178 (66,7)	158 (59,2)
Zyklus 5	226 (80,1)	209 (74,1)	154 (57,7)	132 (49,4)
Zyklus 6	219 (77,7)	205 (72,7)	125 (46,8)	106 (39,7)
Zyklus 7	208 (73,8)	189 (67,0)	109 (40,8)	86 (32,2)
Zyklus 8	193 (68,4)	170 (60,3)	65 (24,3)	48 (18,0)
Zyklus 9 bis 38 ^c				
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 9 bis 38</p> <p>n1: Anzahl der Patienten, bei denen keine Daten aus einem Grund fehlen, der durch die Planung bedingt ist;</p> <p>n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen</p>				

Die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS betragen bis Zyklus 3 über 70 % und ab Zyklus 8 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus Studie 309 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf den Skalen der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
VAS (15 Punkte)	282	163 (57,8)	4,17 [2,79; 4,93]	267	144 (53,9)	2,83 [2,17; 4,17]	0,82 [0,65; 1,04]	0,099

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMR:Mismatch Repair; VAS: Visual Analogue Scale

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-37).

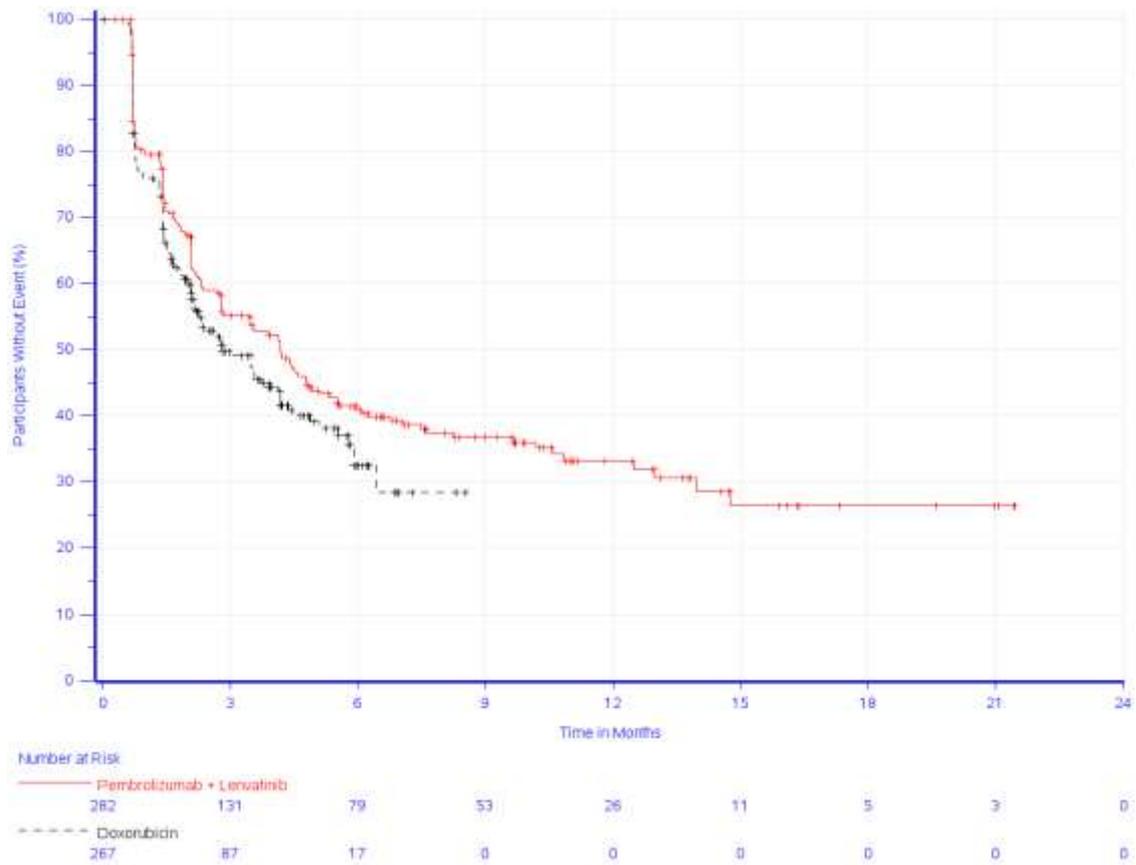


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf den Skalen der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
EQ-5D VAS Score						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^a	282	273	72,80 (18,96)	-4,12 (0,85)	4,80	0,28
Doxorubicin ^a	267	261	72,81 (19,11)	-8,92 (0,92)	[2,45; 7,16]	[0,14; 0,42]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

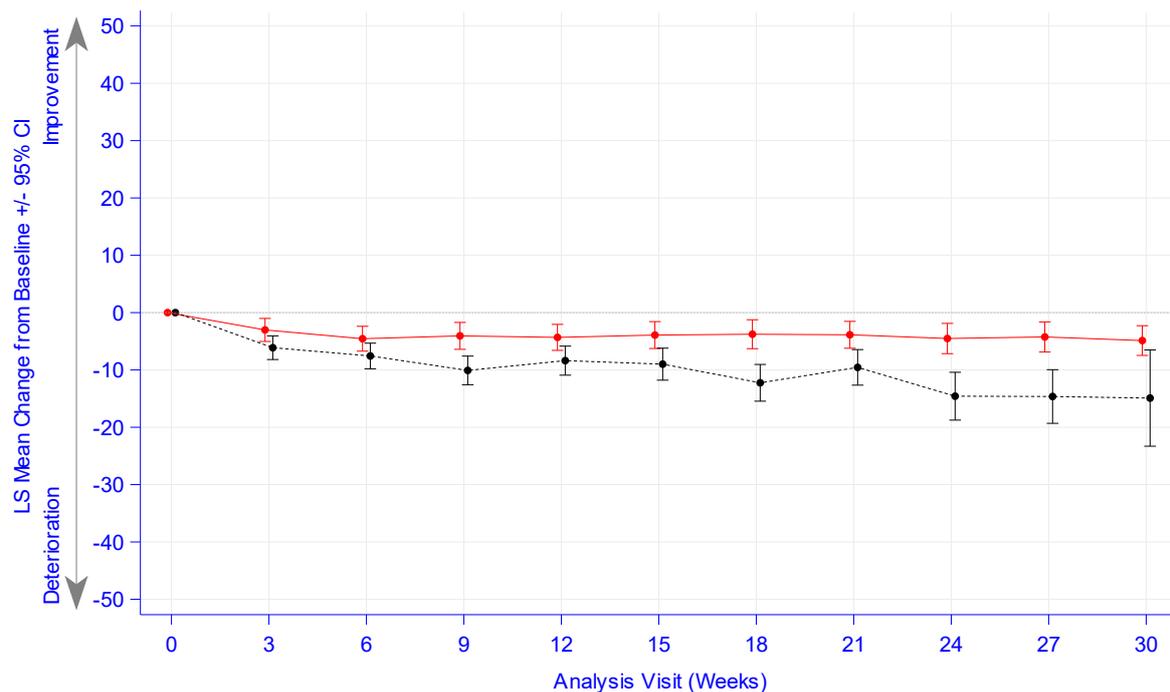
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.

e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.

f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (MWD 4,80; 95 %-KI [2,45; 7,16]) (Tabelle 4-38).



Number of participants

— Pembrolizumab + Lenvatinib

273 253 235 237 217 204 201 185 168 163 157

- - - - - Doxorubicin

261 243 224 202 156 131 105 86 47 34 8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EQ-5D VAS

Abbildung 4-42: Veränderung auf den Skalen des EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); VAS: Visual Analogue Scale

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität.</p> <p>Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag eines jeden Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie beim Absetzen der Studienmedikation und zur Off-Treatment Visite.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte: Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline auftritt. Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. <p>Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bezüglich der o. g. Funktionen zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.</p> <p>Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“), ECOG Leistungsstatus („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den</p>

IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von MMRM Modellen, welche die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, den Baseline-Wert und die vier Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographische Region und vorherige Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen einschloss. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte. Das Modell schloss die Erhebungszeitpunkte, Behandlungsgruppe, Analyse Strata und einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm als kategoriale Kovariaten und das Ansprechen bei Studienbeginn als fixe Kovariate ein. Patientinnen ohne Baseline-Wert wurden ausgeschlossen. Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wurde nur berechnet, wenn das KI für die mittlere Differenz die Null ausschließt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt.

Die Analysen des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der Daten der Patientinnen der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.

ANCOVA: Analysis of Covariance; dMMR: Mismatch Repair Deficient; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IA: Interimsanalyse; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; pMMR: Mismatch Repair Proficient

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 –Globaler Gesundheitsstatus /Lebensqualität und Funktion beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus /Lebensqualität und Funktion ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 –Globaler Gesundheitsstatus /Lebensqualität und Funktion als hoch eingestuft (Tabelle 4-40).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus /Lebensqualität und Funktion betrug 8,1 Monate im Interventionsarm und 3,4 Monate im Kontrollarm.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-41 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patientinnen in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Lenvatinib ^a + Pembrolizumab ^a (N ^b =282)		Doxorubicin ^a (N ^b =267)	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	280 (99,3)	270 (95,7)	266 (99,6)	256 (95,9)
Zyklus 1	278 (98,6)	258 (91,5)	265 (99,3)	244 (91,4)
Zyklus 2	265 (94,0)	242 (85,8)	252 (94,4)	226 (84,6)
Zyklus 3	254 (90,1)	241 (85,5)	227 (85,0)	205 (76,8)
Zyklus 4	240 (85,1)	222 (78,7)	178 (66,7)	157 (58,8)
Zyklus 5	226 (80,1)	209 (74,1)	154 (57,7)	131 (49,1)
Zyklus 6	219 (77,7)	204 (72,3)	125 (46,8)	106 (39,7)
Zyklus 7	208 (73,8)	189 (67,0)	109 (40,8)	85 (31,8)
Zyklus 8	193 (68,4)	170 (60,3)	65 (24,3)	47 (17,6)
Zyklus 9 bis 38 ^c				
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 9 bis 38</p> <p>n1: Anzahl der Patienten, bei denen keine Daten aus einem Grund fehlen, der durch die Planung bedingt ist;</p> <p>n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen</p>				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 betragen bis Zyklus 3 über 70 % und ab Zyklus 8 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-41).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion aus Studie 309 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a			
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Körperliche Funktion	282	208 (73,8)	1,45 [1,41; 1,81]	267	162 (60,7)	2,10 [1,61; 2,56]	1,18 [0,96; 1,46]	0,123
Rollenfunktion	282	202 (71,6)	1,45 [1,41; 2,10]	267	177 (66,3)	1,41 [1,41; 2,07]	0,95 [0,77; 1,17]	0,642
Emotionale Funktion	282	146 (51,8)	5,52 [4,17; 8,08]	267	112 (41,9)	4,14 [2,79; -]	0,82 [0,63; 1,06]	0,135
Kognitive Funktion	282	183 (64,9)	3,32 [2,63; 4,17]	267	143 (53,6)	2,27 [2,10; 2,96]	0,93 [0,74; 1,16]	0,514
Soziale Funktion	282	194 (68,8)	2,07 [1,45; 2,33]	267	172 (64,4)	1,77 [1,41; 2,23]	0,89 [0,72; 1,10]	0,289
Globaler Gesundheitsstatus	282	200 (70,9)	2,07 [1,45; 2,10]	267	162 (60,7)	2,17 [2,04; 2,79]	1,02 [0,82; 1,26]	0,870

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-42).

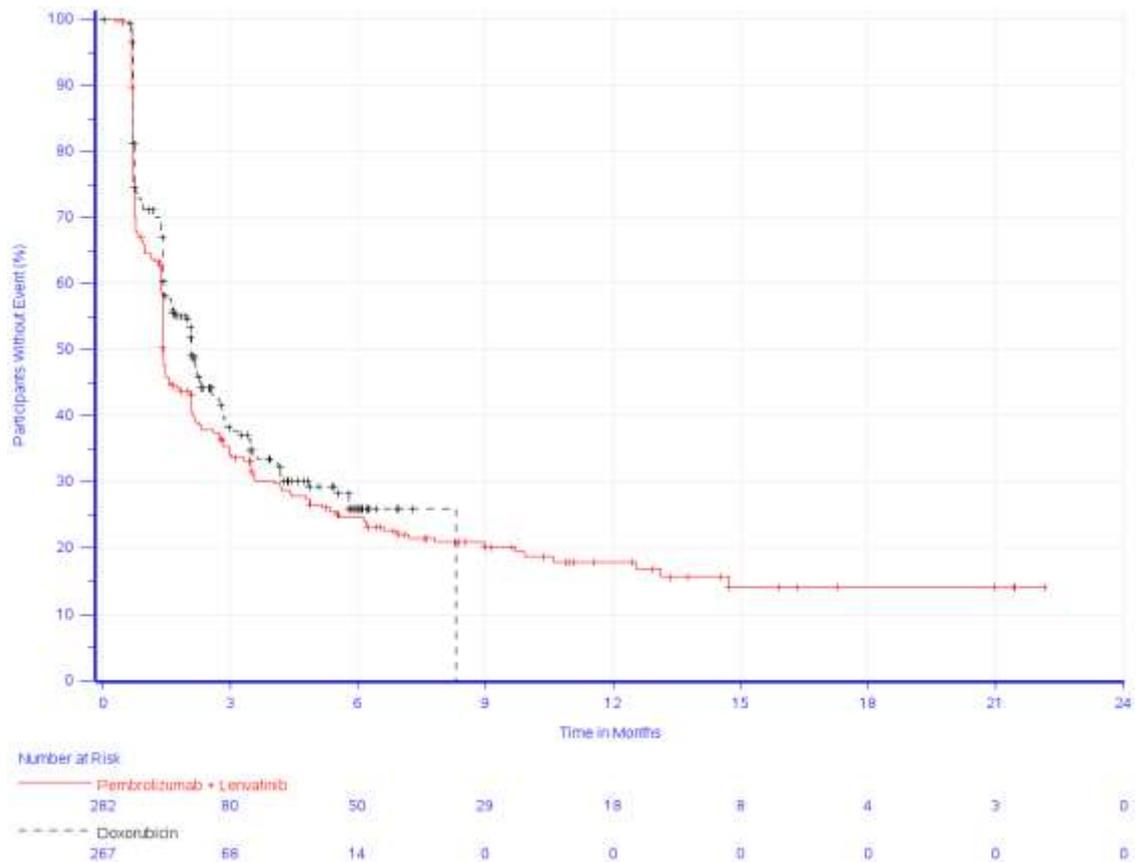


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

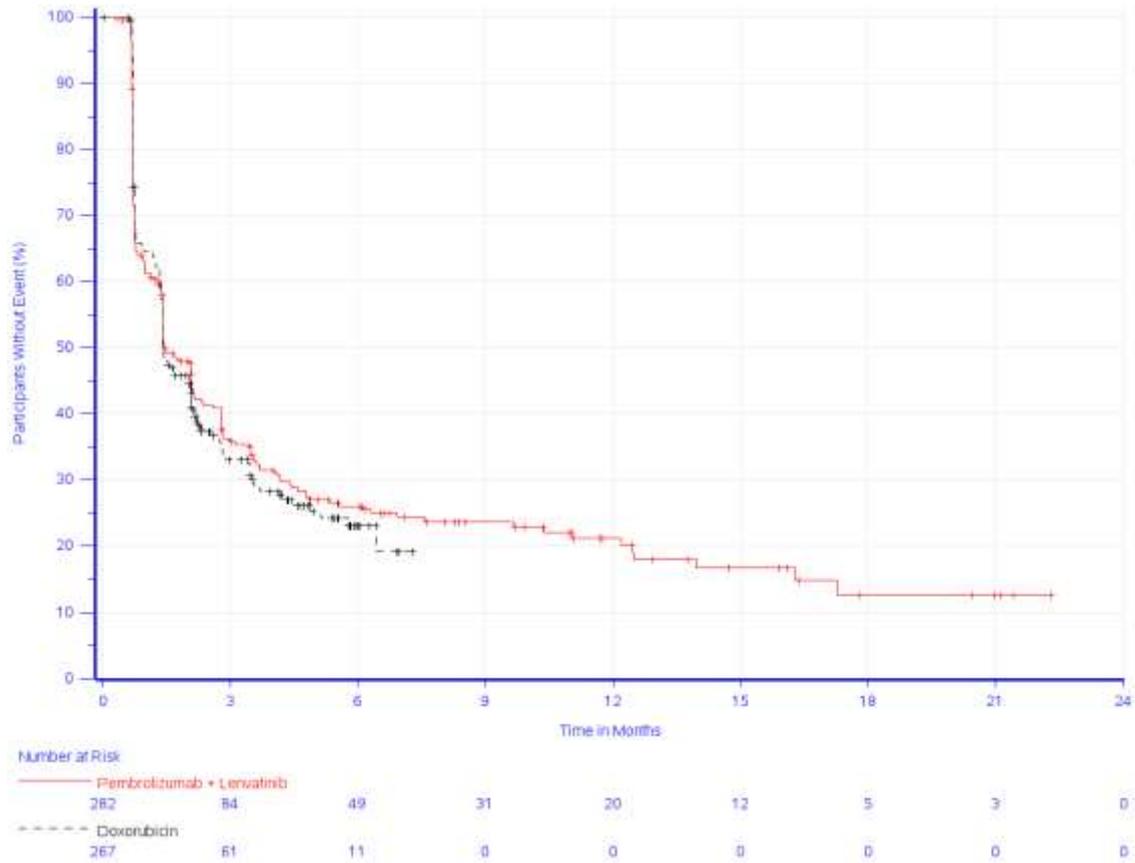


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

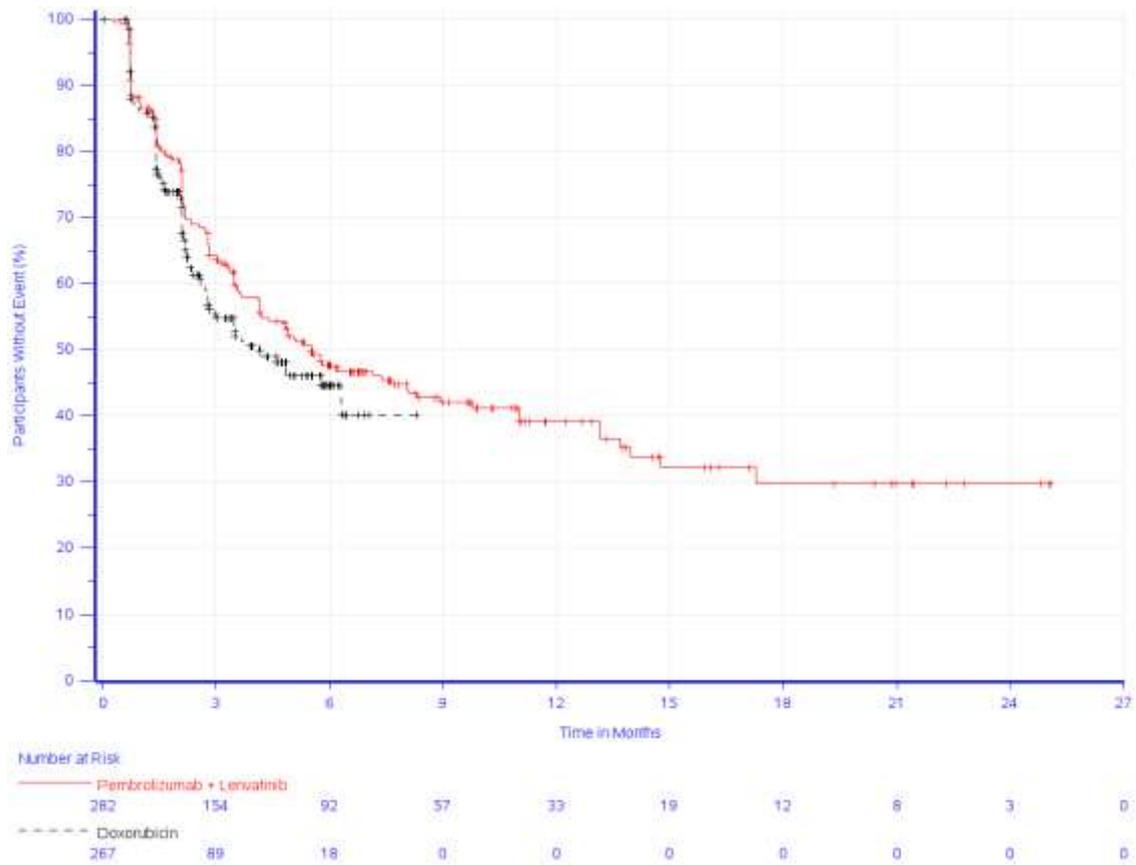


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

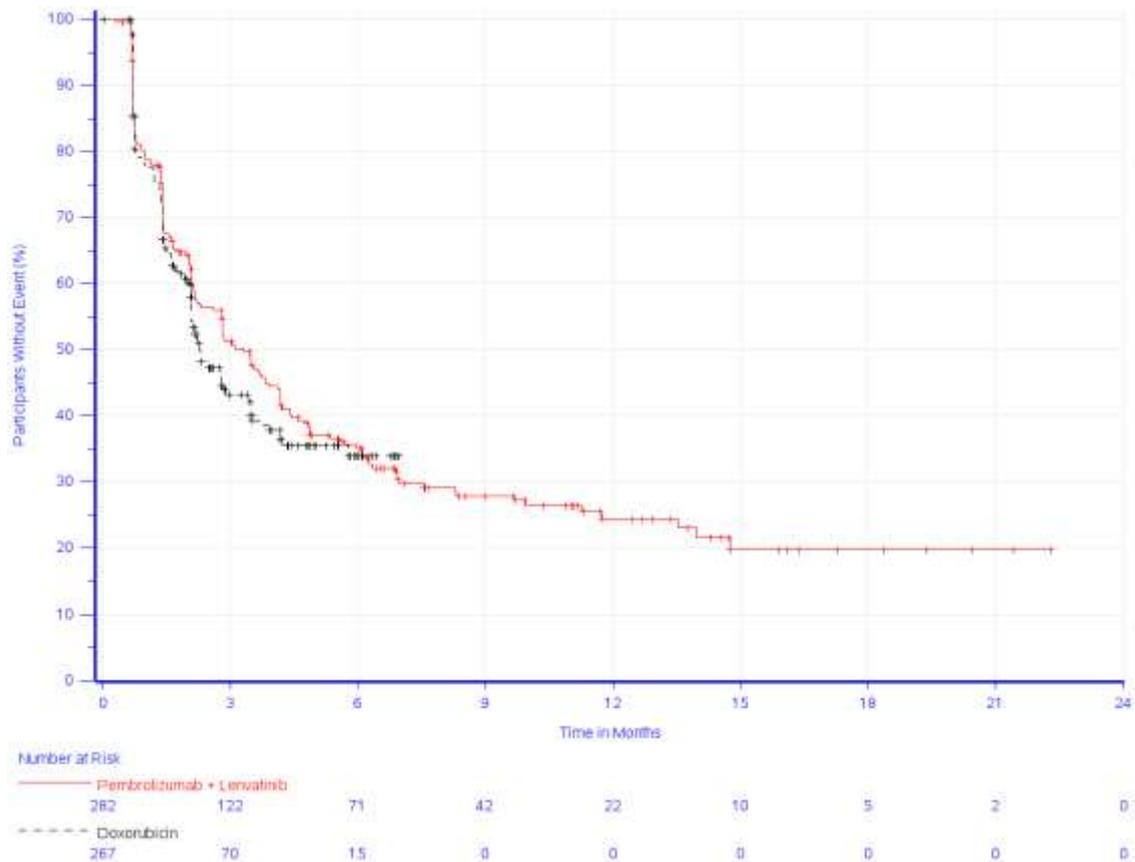


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

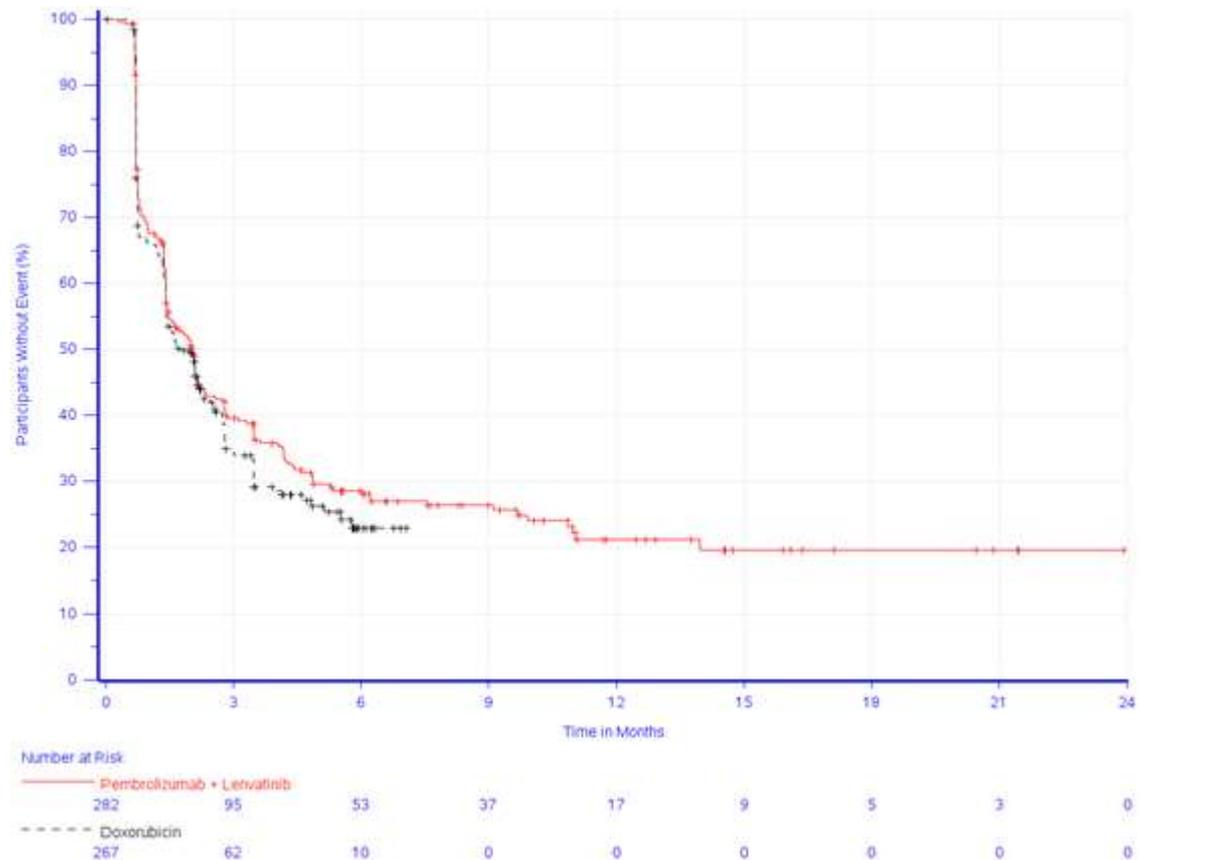


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

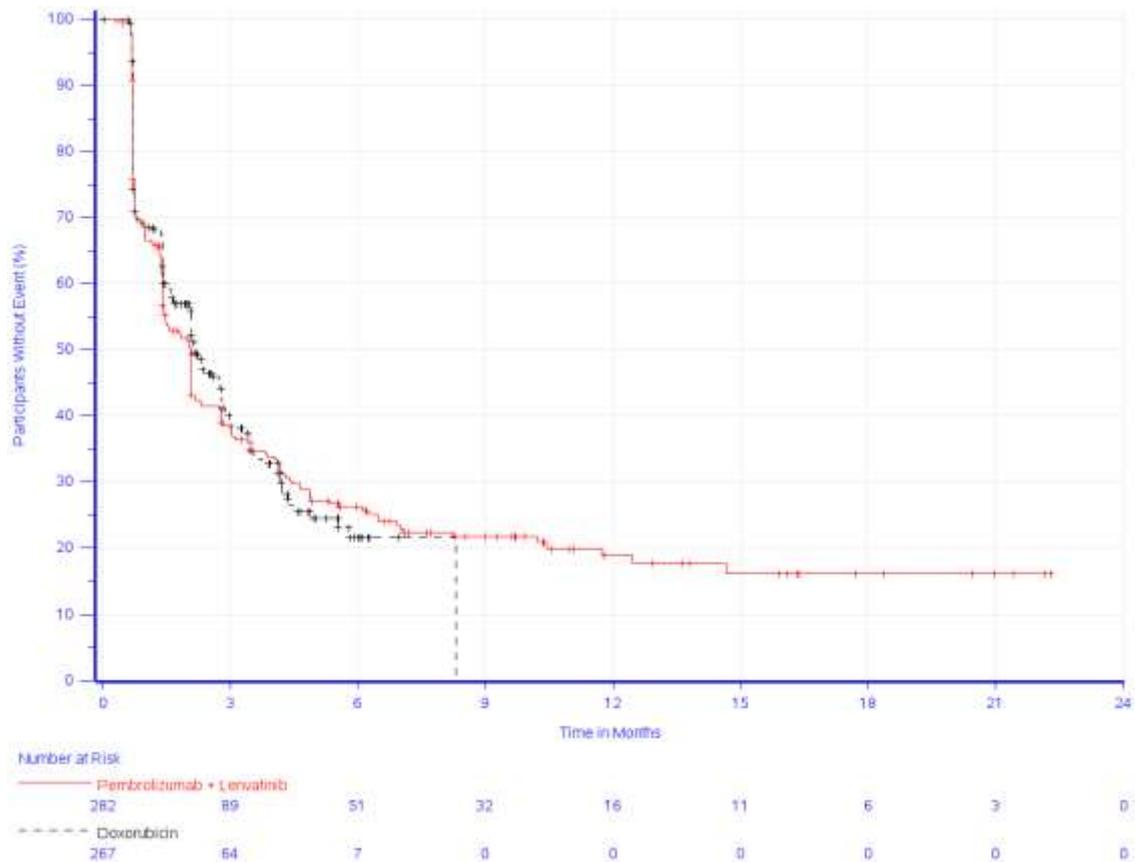


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

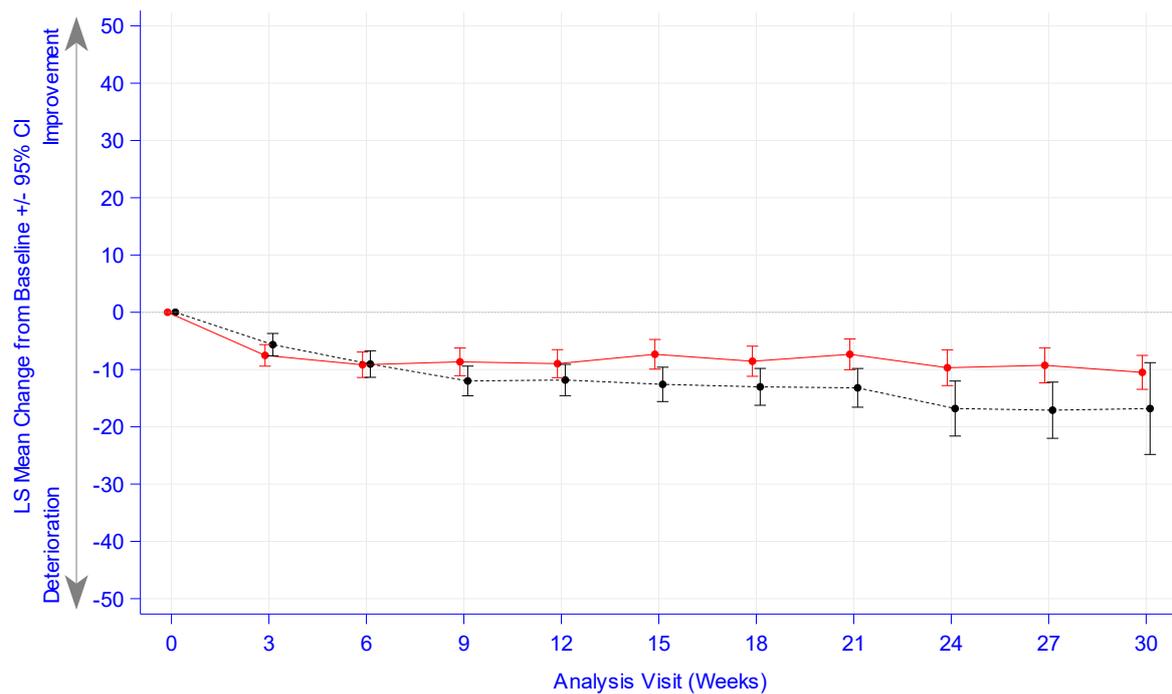
Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
Körperliche Funktion						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	77,21 (21,17)	-8,74 (0,91)	1,68	-
Doxorubicin ^b	267	255	74,85 (21,46)	-10,42 (1,03)	[-0,89; 4,25]	-
Rollenfunktion						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	76,42 (26,76)	-9,62 (1,17)	2,99	-
Doxorubicin ^b	267	255	72,68 (29,00)	-12,61 (1,33)	[-0,33; 6,31]	-
Emotionale Funktion						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	75,62 (20,14)	2,02 (0,89)	4,99	0,27
Doxorubicin ^b	267	255	72,94 (22,76)	-2,97 (1,00)	[2,47; 7,50]	[0,14; 0,41]
Kognitive Funktion						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	82,96 (20,52)	-2,60 (0,89)	3,03	0,17
Doxorubicin ^b	267	255	83,59 (19,39)	-5,63 (0,99)	[0,53; 5,54]	[0,03; 0,31]
Soziale Funktion						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	79,69 (23,75)	-7,07 (1,21)	5,49	0,23
Doxorubicin ^b	267	255	77,39 (26,05)	-12,57 (1,34)	[2,10; 8,88]	[0,09; 0,37]
Globaler Gesundheitsstatus						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	282	270	65,03 (22,20)	-5,20 (0,90)	3,57	0,18
Doxorubicin ^b	267	255	64,18 (23,46)	-8,77 (1,02)	[1,02; 6,13]	[0,05; 0,32]
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.</p>						

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert- differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert- differenz ^f [95 %-KI]
<p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)</p>						

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Funktionsskalen „Emotionale Funktion“ (MWD 4,99; 95 % KI [2,47; 7,50]), „Kognitive Funktion“ (MWD 3,03; 95 %-KI [0,53; 5,54]) und „Soziale Funktion“ (MWD 5,49; 95 %-KI [2,10; 8,88]) sowie für „Globaler Gesundheitsstatus“ (MWD 3,57; 95 %-KI [1,02; 6,13]). Für die übrigen Skalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-43).



Number of participants

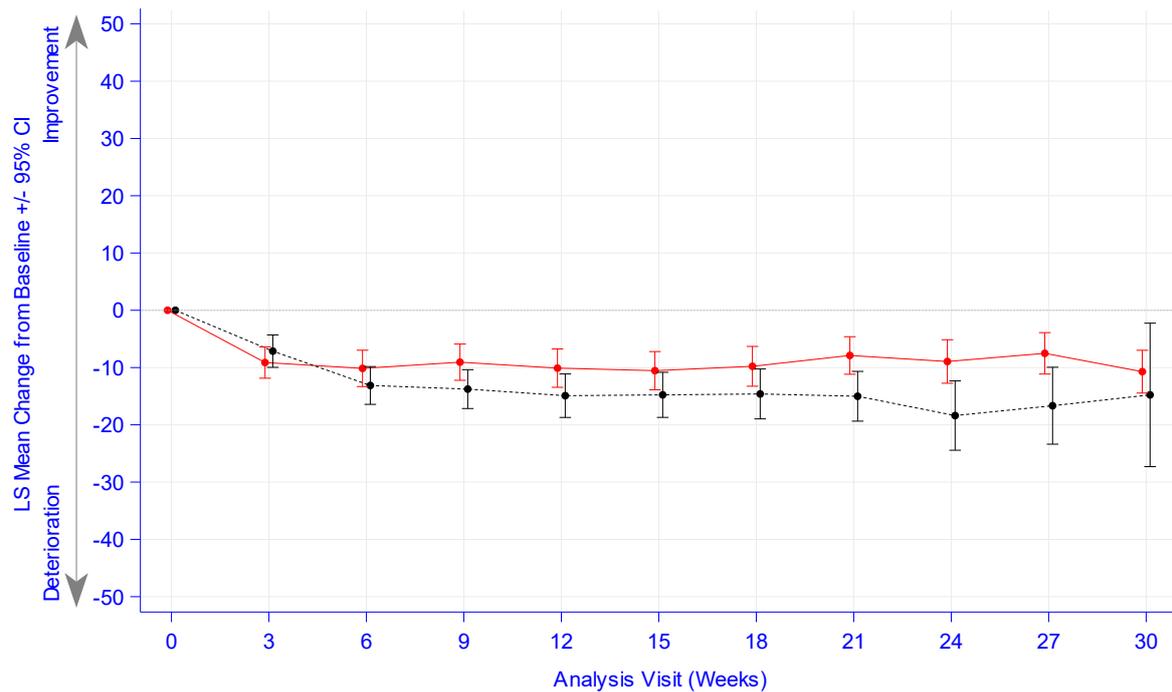
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 4-49: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

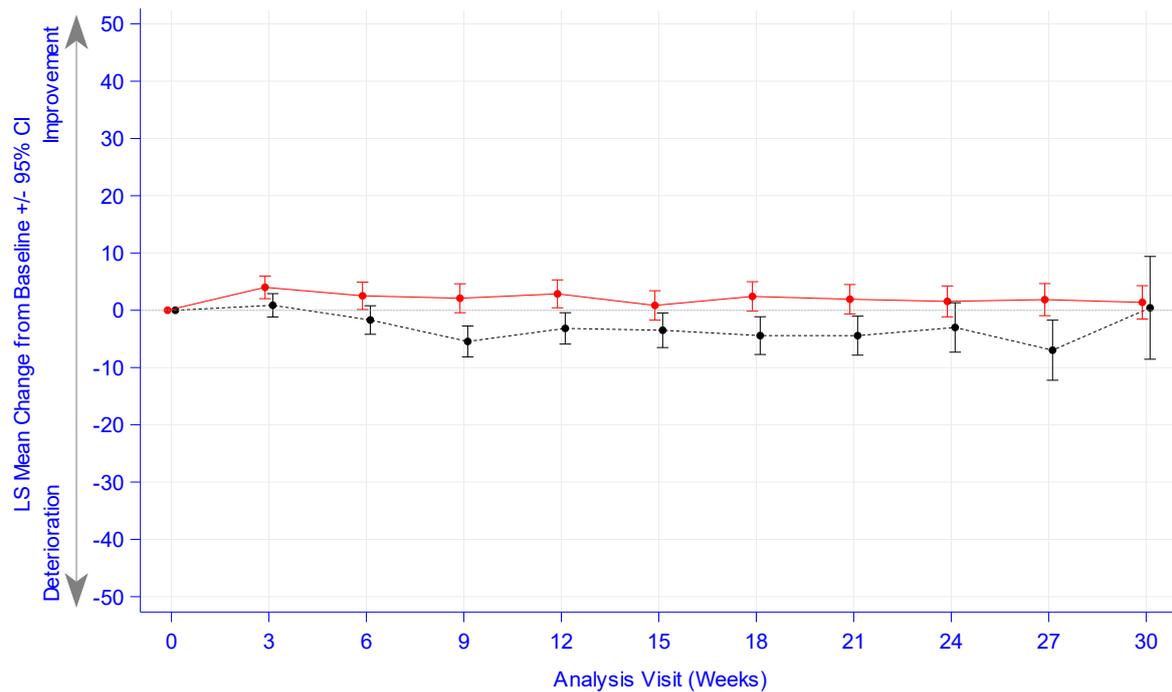
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - - - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 4-50: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



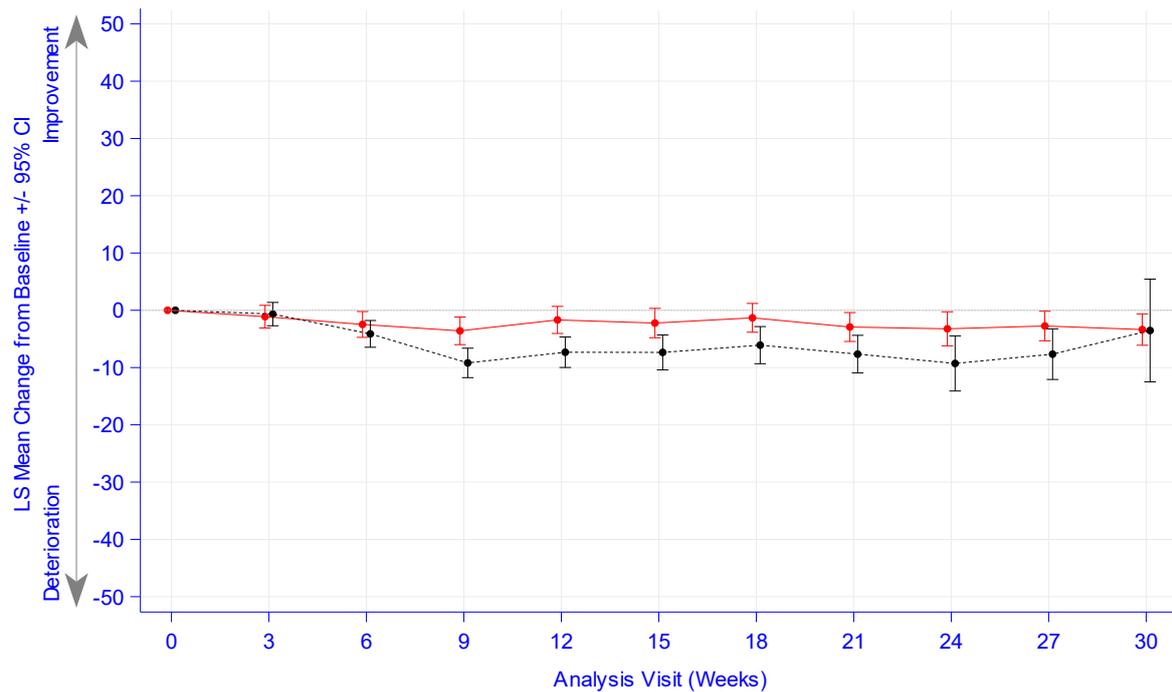
Number of participants

—●—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -●-	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 4-51: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

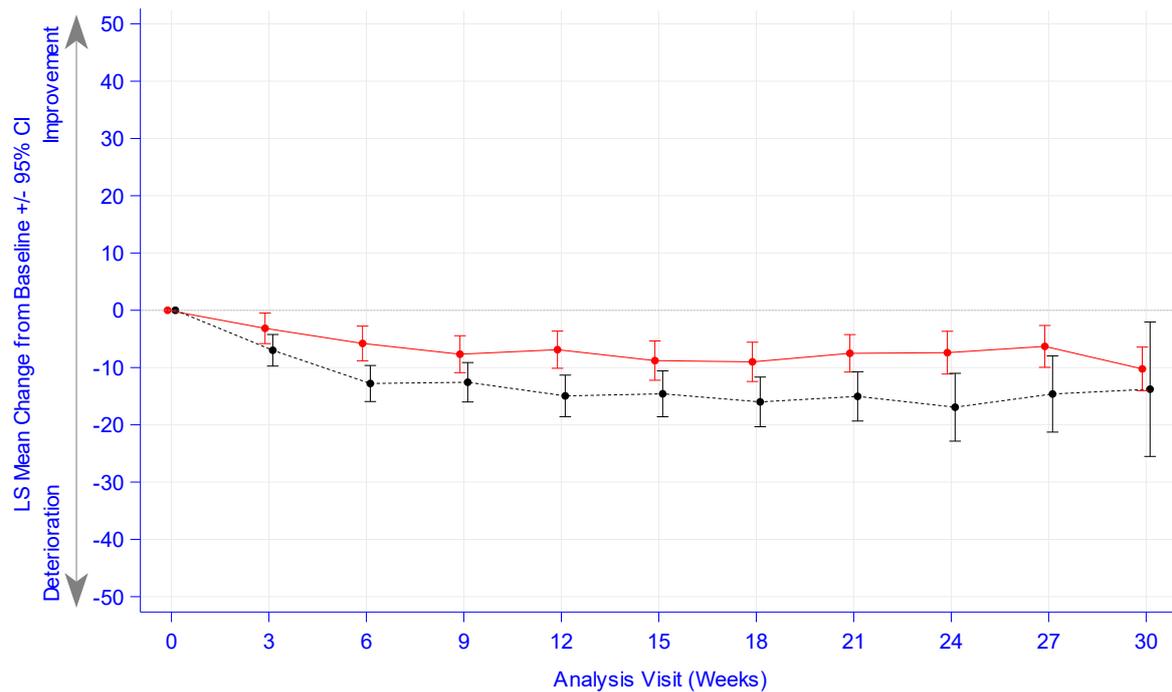
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 4-52: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

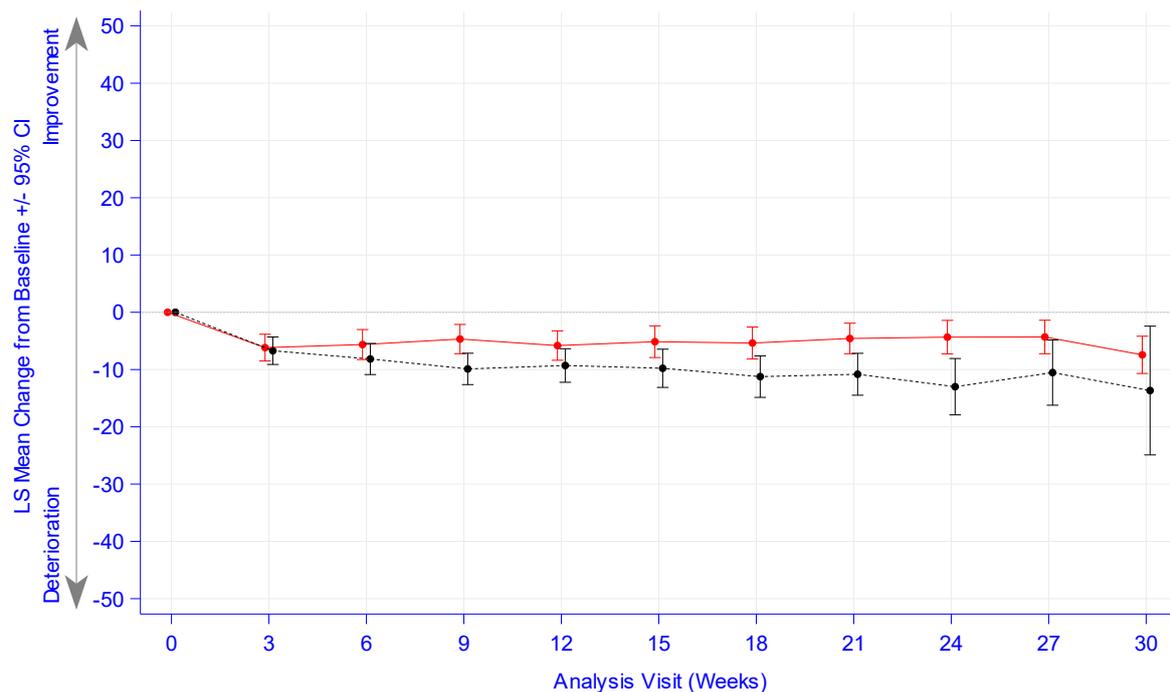
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - -	Doxorubicin										
	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 4-53: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
— Pembrolizumab + Lenvatinib	270	248	233	234	214	201	197	183	166	160	154
- - - Doxorubicin	256	238	218	199	153	127	102	83	46	33	8

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 4-54: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 –Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3.2 European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) – Funktionen– RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Funktionen

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Der EORTC QLQ-EN24 ist ein standardisierter Fragebogen, der die Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit EC, die mit einer spezifischen Therapie behandelt werden, ermöglicht. Der Fragebogen besteht aus 24 Items, darunter folgende 3 Funktionsskalen</p> <p>Funktionsskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexuelles Interesse • Sexuelle Aktivität • Sexueller Genuss. <p>Der QLQ-EN24 wird als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität von EC-Patientinnen in klinischen Studien empfohlen.</p> <p>Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag eines jeden Zyklus, nach Möglichkeit jeweils vor Einnahme der Studienmedikation, sowie beim Absetzen der Studienmedikation und zur Off-Treatment Visite.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte: Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline auftritt. Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. <p>Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-EN24-Fragebogens bezüglich o.g. der Funktionen zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.</p> <p>Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Doxorubicin bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Symptoms bzw. der jeweiligen Funktion wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“), ECOG Leistungsstatus („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.</p> <p>Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unter Verwendung des zweiseitigen Wald-Tests, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berichtet. Die mediane</p>

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von MMRM Modellen, welche die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, den Baseline-Wert und die vier Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographische Region und vorherige Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen einschloss. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte. Das Modell schloss Erhebungszeitpunkte, Behandlungsgruppe, Analyse-Strata und einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm als kategoriale Kovariaten und das Ansprechen bei Studienbeginn als fixe Kovariate ein. Patientinnen ohne Baseline-Wert wurden ausgeschlossen. Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wurde nur berechnet, wenn das KI für die mittlere Differenz die Null ausschließt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt.

Die Analysen des EORTC QLQ-EN24 wurden auf Basis der Daten der Patientinnen der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.

dMMR: Mismatch Repair Deficient; EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; FAS: Full Analysis Set; IA: Interimsanalyse; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measures; pMMR: Mismatch Repair Proficient

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Funktionen in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Funktionen beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Funktionen ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-EN24 – Funktionen vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Funktionen als hoch eingestuft (Tabelle 4-45).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Funktionen betrug 7,8 Monate im Interventionsarm und 3,1 Monate im Kontrollarm.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-46 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patientinnen in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-EN24 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Lenvatinib ^a + Pembrolizumab ^a (N ^b =282)		Doxorubicin ^a (N ^b =267)	
	n1 (%)	n2 (%)	n1 (%)	n2 (%)
Baseline	280 (99,3)	222 (78,7)	266 (99,6)	217 (81,3)
Zyklus 1	278 (98,6)	215 (76,2)	265 (99,3)	208 (77,9)
Zyklus 2	265 (94,0)	202 (71,6)	251 (94,0)	190 (71,2)
Zyklus 3	252 (89,4)	204 (72,3)	225 (84,3)	172 (64,4)
Zyklus 4	237 (84,0)	183 (64,9)	178 (66,7)	130 (48,7)
Zyklus 5	226 (80,1)	177 (62,8)	151 (56,6)	108 (40,4)
Zyklus 6	215 (76,2)	168 (59,6)	124 (46,4)	87 (32,6)
Zyklus 7	208 (73,8)	156 (55,3)	108 (40,4)	71 (26,6)
Zyklus 8	193 (68,4)	138 (48,9)	64 (24,0)	41 (15,4)
Zyklus 9 bis 38 ^c				
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 9 bis 38 ; n1: Anzahl der Patienten, bei denen keine Daten aus einem Grund fehlen, der durch die Planung bedingt ist; n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen</p>				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-EN24 betragen bis Zyklus 3 über 70 % und ab Zyklus 8 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 Funktionen aus Studie 309 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Sexuelles Interesse	239	42 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	229	31 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,62]	0,995
Sexuelle Aktivität	239	40 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	229	28 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,67; 1,80]	0,714
Sexueller Genuss	58	9 (15,5)	12,88 [0,76; -]	41	7 (17,1)	5,52 [2,10; -]	1,67 [0,44; 6,29]	0,447

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Funktionskalen des EORTC QLQ-EN24 gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-47).

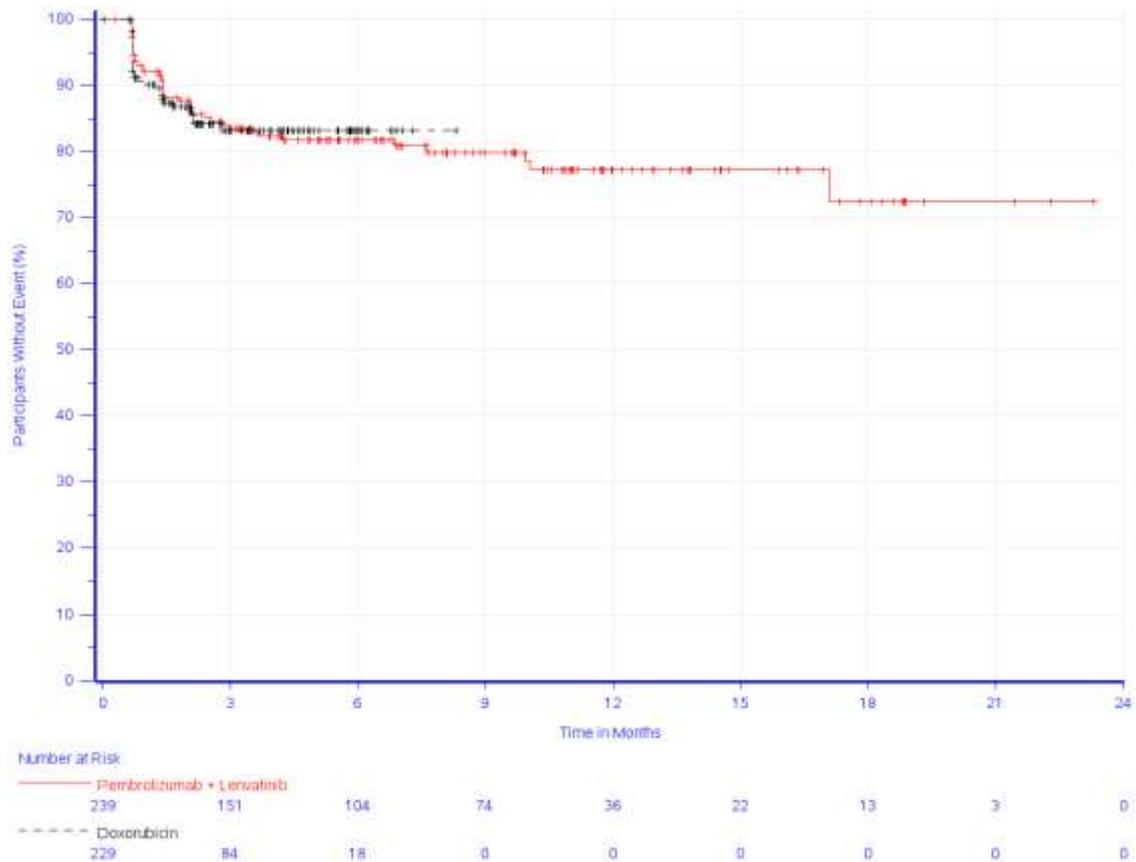


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelles Interesse) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

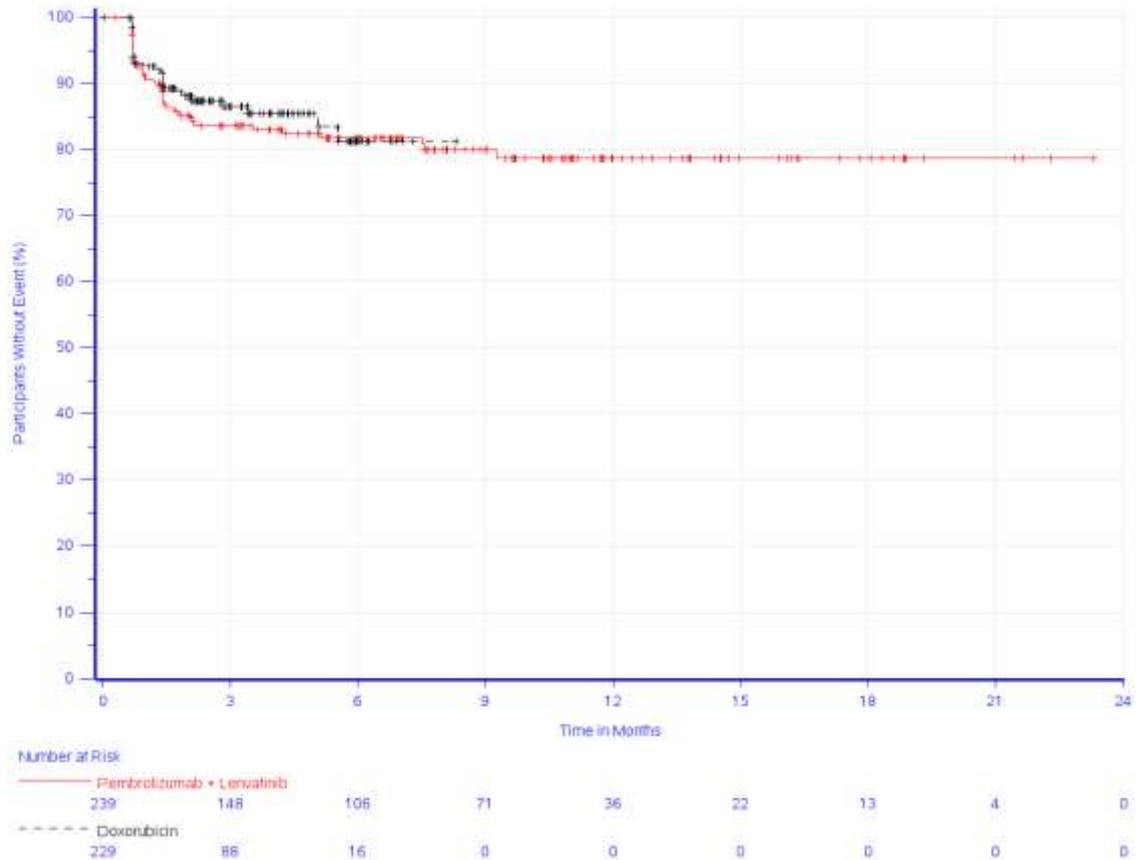


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle Aktivität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

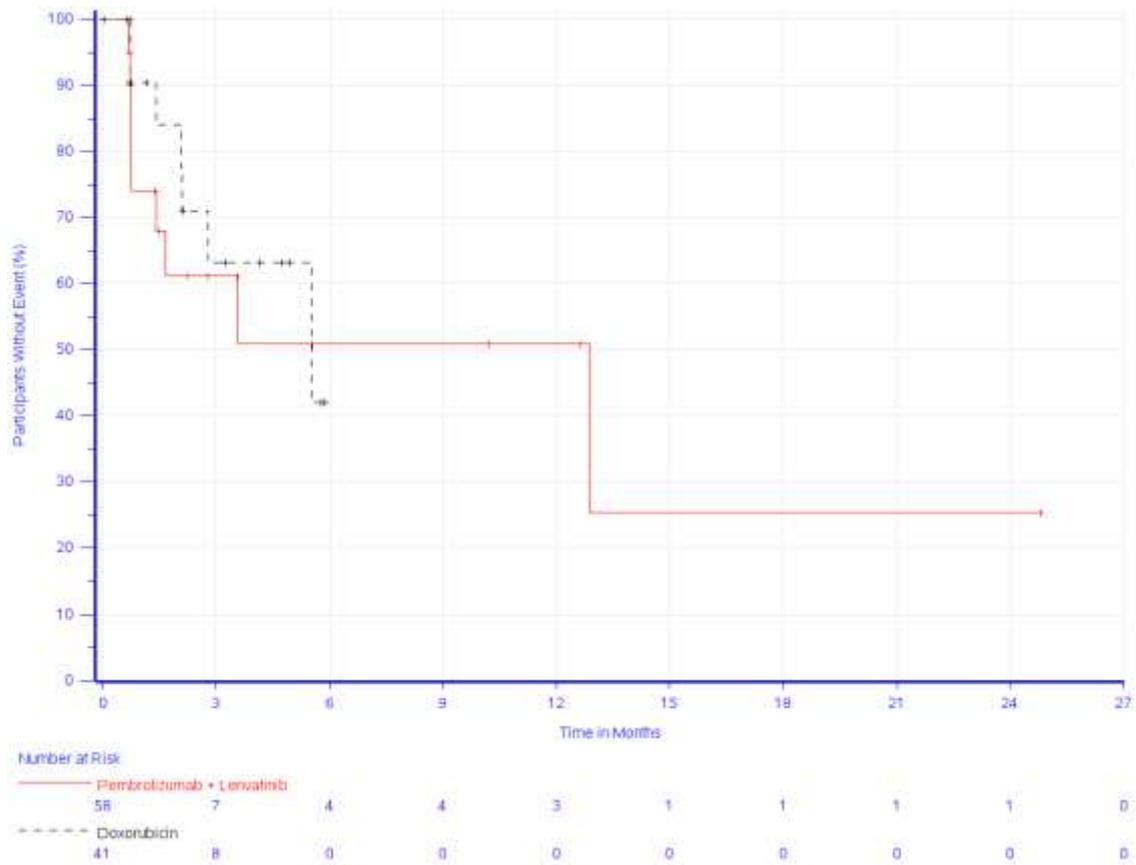


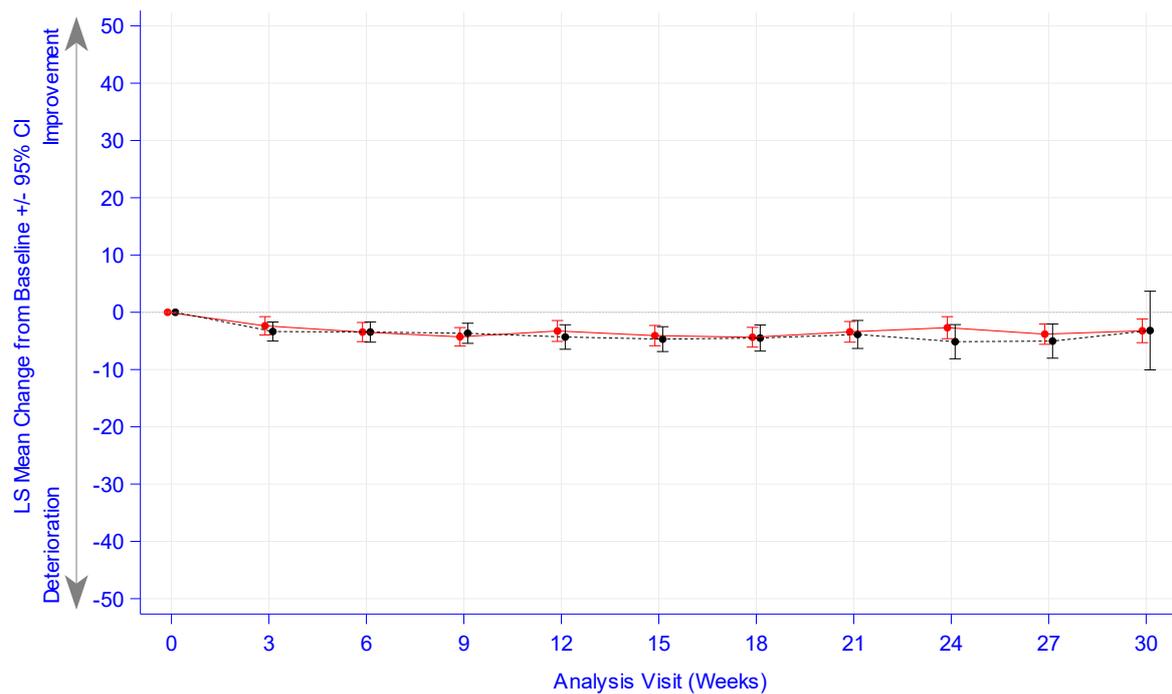
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexueller Genuss) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
Sexuelles Interesse						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	239	219	8,83 (18,43)	-3,81 (0,62)	0,70	-
Doxorubicin ^b	229	207	8,05 (16,73)	-4,51 (0,73)	[-1,07; 2,46]	-
Sexuelle Aktivität						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	239	217	7,68 (16,11)	-4,06 (0,49)	-0,31	-
Doxorubicin ^b	229	206	6,15 (14,91)	-3,75 (0,58)	[-1,73; 1,10]	-
Sexueller Genuss						
Lenvatinib + Pembrolizumab ^b	58	20	38,33 (29,17)	-7,24 (4,43)	-8,28	-
Doxorubicin ^b	41	22	40,91 (28,97)	1,03 (3,43)	[-17,29; 0,73]	-
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error (Standardfehler)</p>						

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen) gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-48).



Number of participants

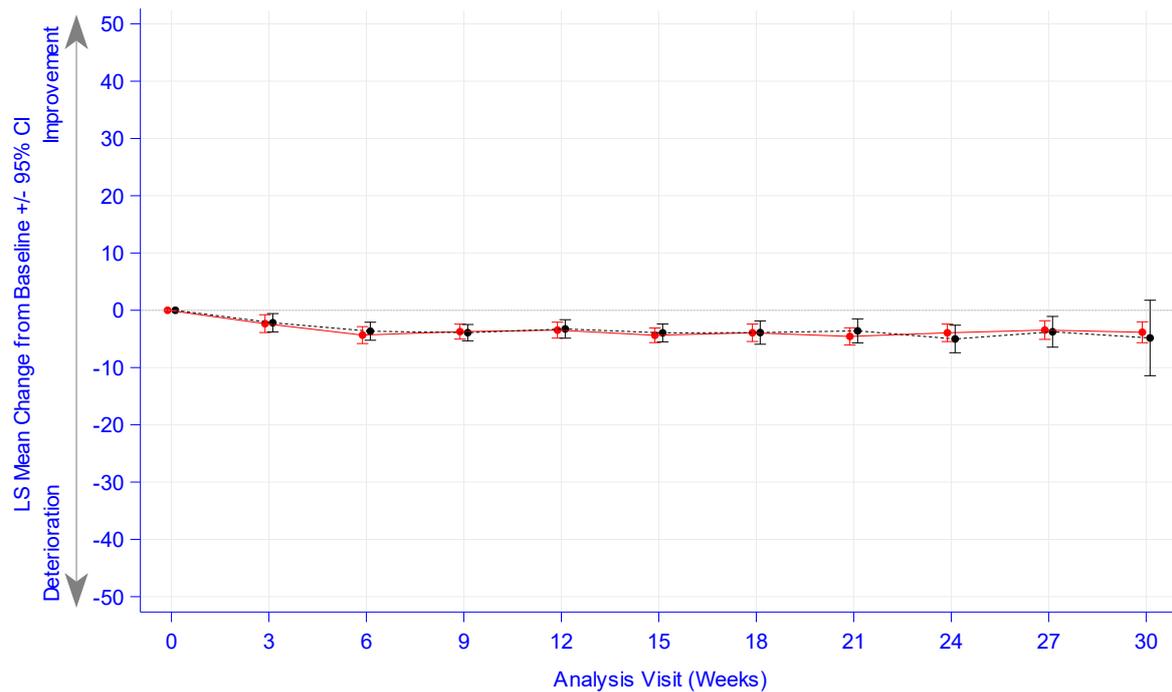
—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	220	197	184	184	166	157	147	137	117	114	113
·····	Doxorubicin										
	209	191	165	151	113	93	71	63	37	25	6

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Sexual Interest

Abbildung 4-58: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelles Interesse) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)



Number of participants

—	Pembrolizumab + Lenvatinib										
	218	193	182	179	162	152	145	132	117	111	111
·····	Doxorubicin										
	209	189	161	151	112	90	70	61	36	24	6

Database Cutoff Date: 26OCT2020

EORTC QLQ-EN24 Sexual Activity

Abbildung 4-59: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexuelle Aktivität) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

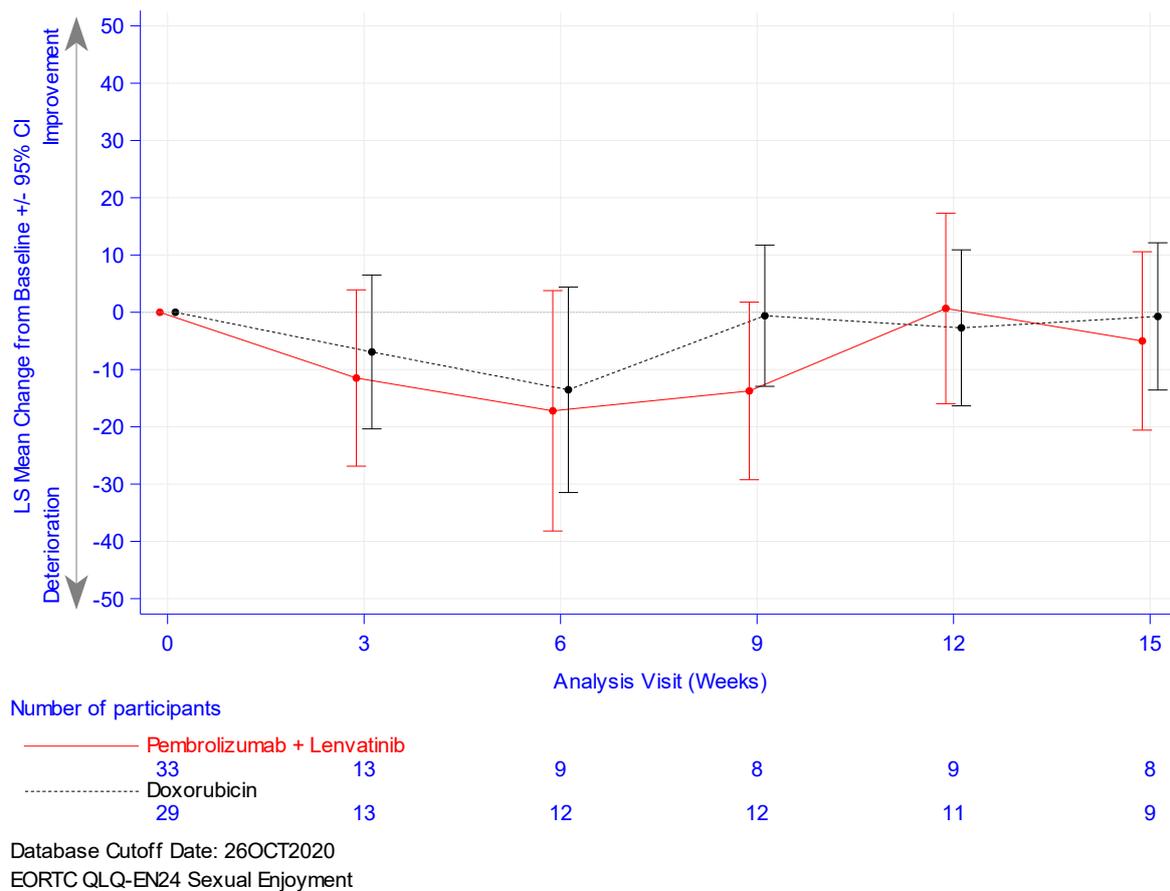


Abbildung 4-60: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-EN24 (Sexueller Genuss) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; LS: Least Squares (kleinste Quadrate)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24 – Funktionen“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 309	<p>Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten und SUE, die bis zu 120 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten oder bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn der Patient eine neue Antikrebstherapie angefangen hat.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 23.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03.</p> <p>Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, das zum Therapieabbruch führte • CSAE / AEOSI (schwerwiegendes) • CSAE / AEOSI (schweres, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) <p>Die CSAE für Lenvatinib sowie die AEOSI für Pembrolizumab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (PT) identifiziert. Die entsprechenden Listen finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Ergänzend zu den kategorialen Verträglichkeitsendpunkten werden die Verträglichkeitsendpunkte auch nach SOC und PT dargestellt. Die Analyse umfasst die Gesamtraten der verträglichkeitsrelevanten Endpunkte sowie diejenigen UE mittels SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Für schwere UE und SUE erfolgte eine zusätzliche Analyse der Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten, oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet.</p> <p>Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE in Tagen erfasst, aber in Wochen ausgewertet und dargestellt. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet.</p> <p>Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis der Daten der Patienten der APaT-Population statt. Die APaT umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Sicherheitsanalysen erfolgte die Gruppenteilung für die Analyse anhand der tatsächlichen Behandlung unabhängig von der geplanten Gruppenteilung. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (IA1, 26.10.2020) dargestellt.</p>
<p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); APaT: All-Participants-as-Treated; CSAE: Clinically Significant Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer lag für UE bei 8,5 Monaten im Kombinationsarm und bei 3,8 Monaten im Kontrollarm. Für SUE waren es 10,5 Monate im Kombinationsarm und 6,0 Monate im Kontrollarm.

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.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse der Endpunkte Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, des ersten UE entsprechend den spezifizierten Häufigkeiten nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und PT sowie des ersten CSAE / AEOSI tabellarisch und grafisch dargestellt.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE**Gesamtraten**

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE – Gesamtraten aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d
UE	294 (99,7)	0,6 [0,4; 0,7]	287 (99,3)	0,4 [0,4; 0,6]	0,92 [0,78; 1,08]
SUE	156 (52,9)	41,6 [28,6; 56,1]	105 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,98; 1,63]
Schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	267 (90,5)	5,1 [3,7; 6,6]	241 (83,4)	2,3 [2,1; 2,3]	0,69 [0,58; 0,83]
UE, das zum Therapieabbruch führte	96 (32,5)	93,0 [64,4; -]	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [1,41; 3,55]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die Kategorien UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, In der Kategorie schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Doxorubicin (HR 0,69; 95 %-KI [0,58; 0,83]). In der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Doxorubicin (HR 2,23; 95 %-KI [1,41; 3,55]) (Tabelle 4-51).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63 und Abbildung 4-64 dargestellt.

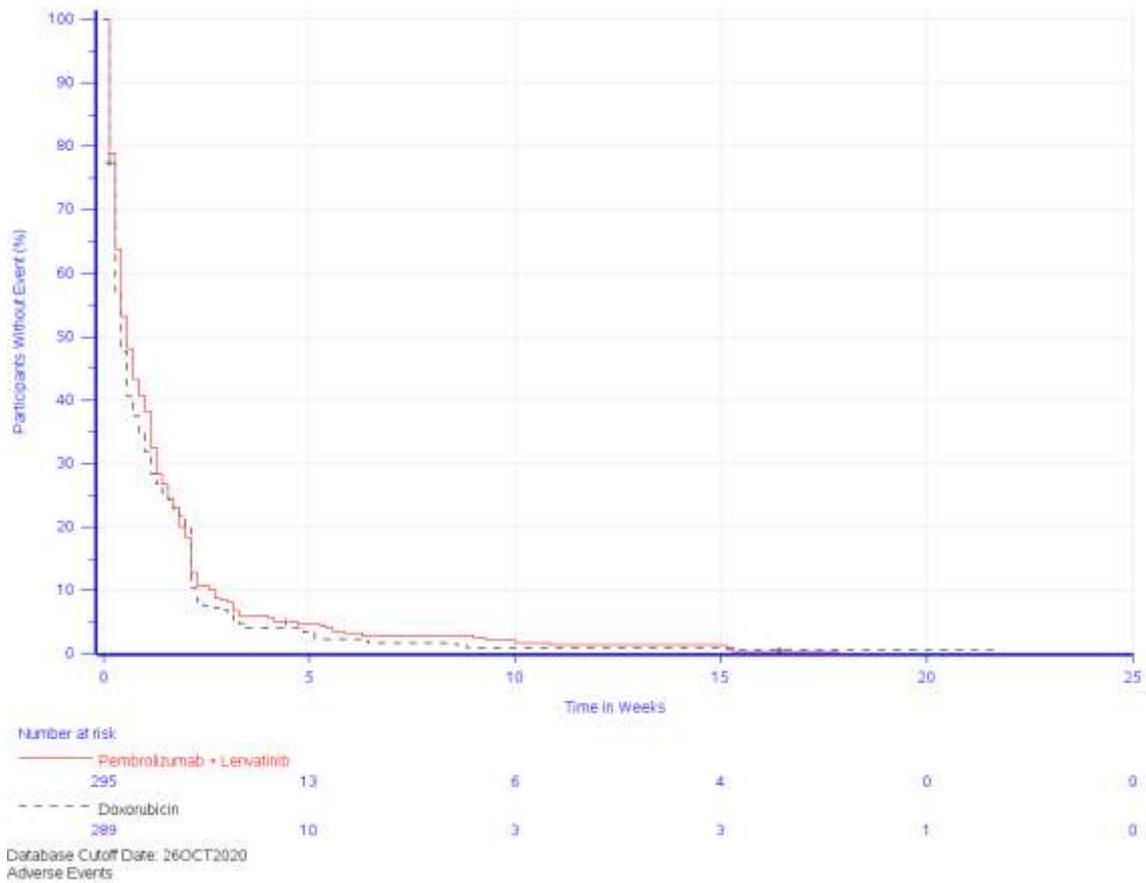


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

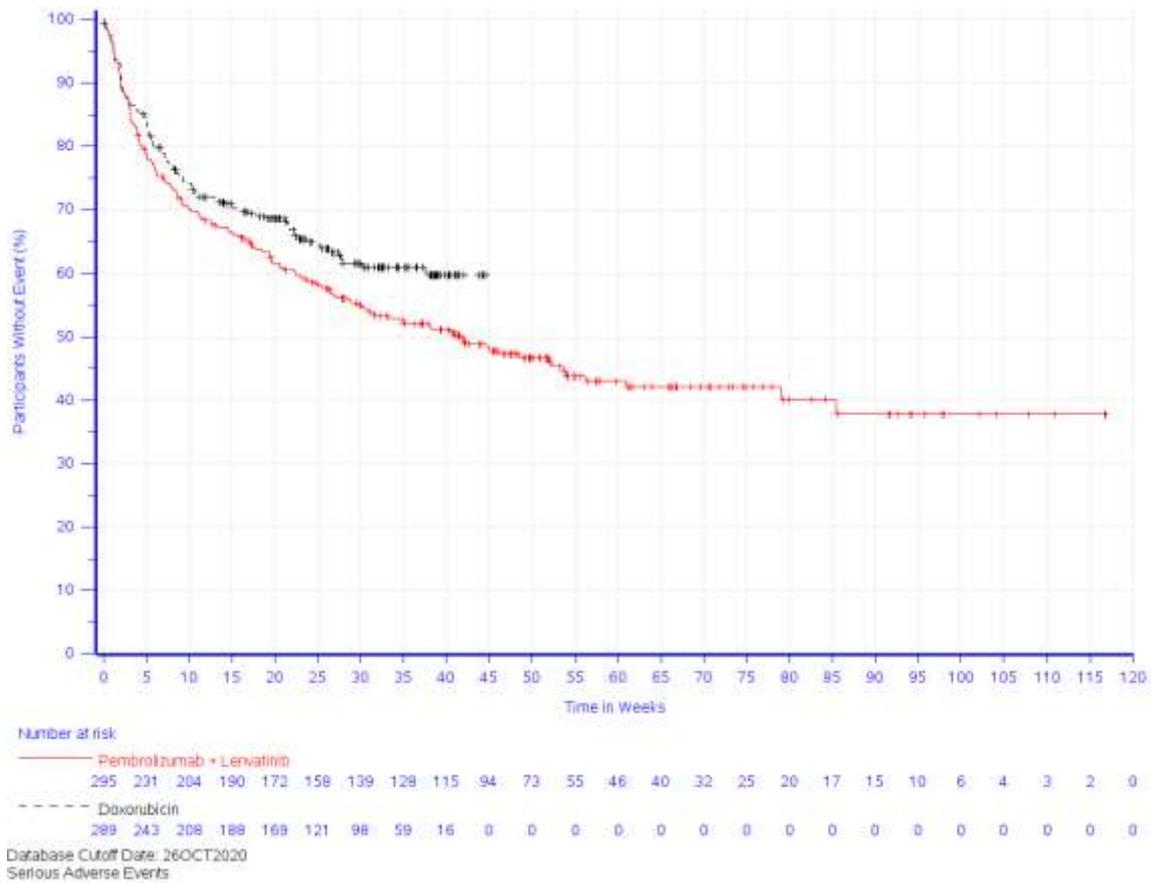


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

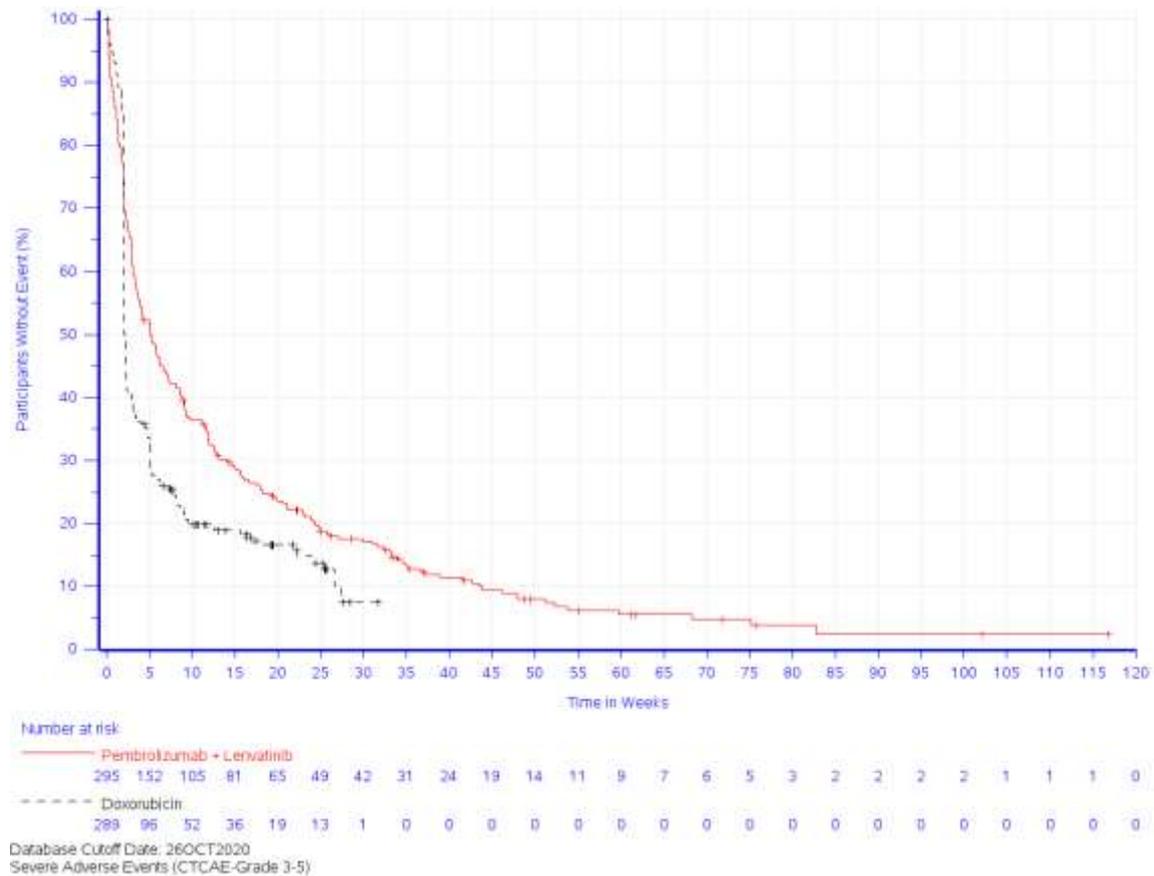


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

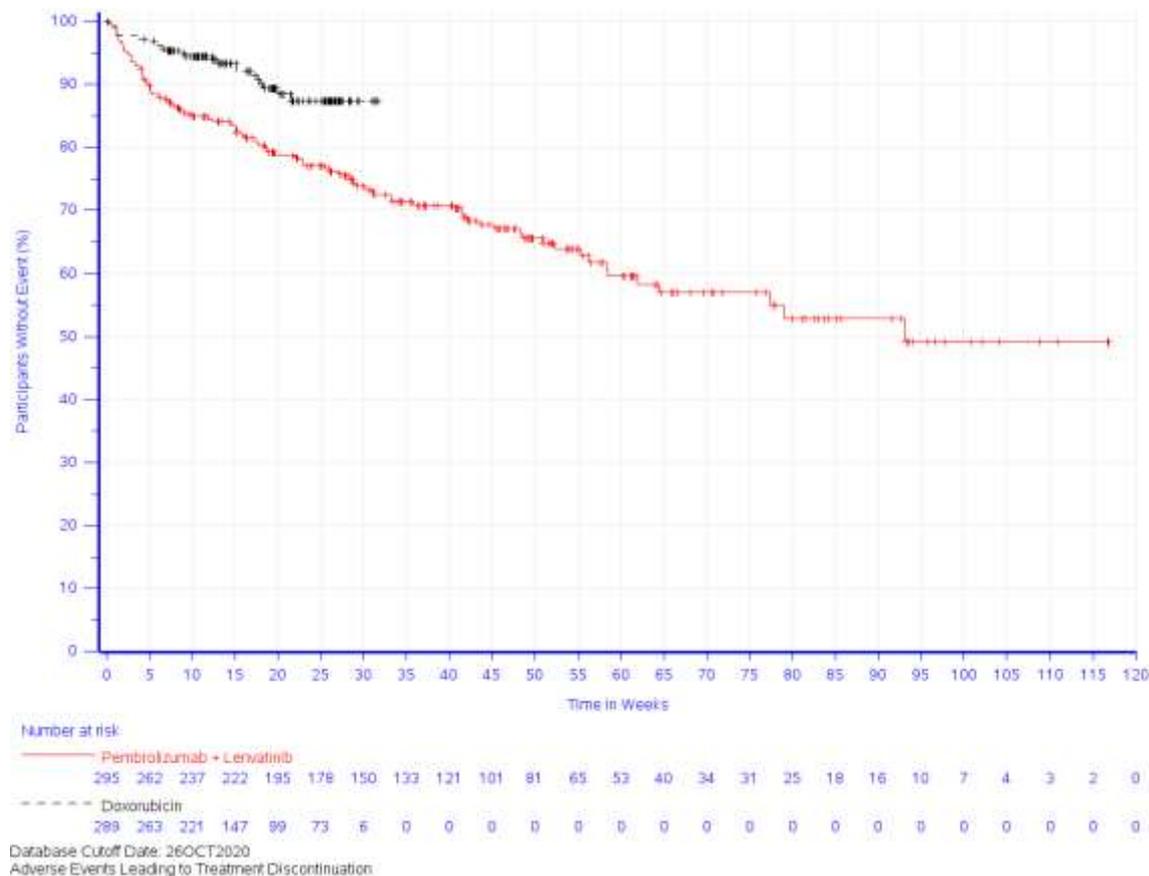


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	119 (40,3)	Nicht erreicht [43,6; -]	206 (71,3)	3,1 [2,3; 5,0]	0,27 [0,21; 0,34]
Anämie	85 (28,8)	Nicht erreicht [77,1; -]	148 (51,2)	13,3 [8,0; 23,3]	0,29 [0,22; 0,39]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,00; 0,27]
Leukopenie	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	40 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,24; 0,70]
Lymphopenie	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,43; 1,52]
Neutropenie	26 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	114 (39,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,14 [0,09; 0,22]
Thrombozytopenie	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,64; 1,95]
Herzerkrankungen	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	35 (12,1)	Nicht erreicht [28,0; -]	0,38 [0,22; 0,66]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,07 [1,17; 14,19]
Endokrine Erkrankungen	189 (64,1)	14,9 [12,0; 17,1]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	43,19 [17,76; 105,05]
Hyperthyreose	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	13,02 [3,11; 54,49]
Hypothyreose	171 (58,0)	18,0 [15,0; 21,1]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	89,36 [22,16; 360,40]
Augenerkrankungen	32 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,76; 3,28]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	260 (88,1)	3,1 [2,6; 3,6]	230 (79,6)	1,1 [0,7; 1,7]	0,80 [0,67; 0,96]
Abdominalschmerz	60 (20,3)	Nicht erreicht [97,3; -]	40 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,64; 1,50]
Schmerzen Oberbauch	39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,77; 2,36]
Kolitis	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,53 [0,54; 38,02]
Verstopfung	80 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	73 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,58; 1,11]
Diarrhö	156 (52,9)	27,9 [20,4; 35,1]	48 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [1,89; 3,67]
Mundtrockenheit	29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,79 [1,31; 5,93]
Dyspepsie	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,46; 1,93]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Gastritis	18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,34 [1,19; 23,90]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,72; 4,90]
Hämorrhoiden	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,50; 4,30]
Übelkeit	143 (48,5)	42,6 [21,1; 61,4]	147 (50,9)	9,6 [3,3; -]	0,61 [0,48; 0,78]
Mundschmerzen	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,74 [0,80; 17,37]
Stomatitis	56 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	38 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,79; 1,83]
Erbrechen	110 (37,3)	Nicht erreicht [44,3; -]	67 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,82; 1,55]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	222 (75,3)	4,4 [3,1; 6,7]	204 (70,6)	3,0 [2,1; 4,3]	0,84 [0,69; 1,02]
Asthenie	77 (26,1)	Nicht erreicht [88,0; -]	78 (27,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,52; 1,00]
Brustkorbschmerz	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,46; 4,29]
Erschöpfung	98 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	81 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,72; 1,31]
Unwohlsein	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,39; 1,63]
Schleimhautentzündung	40 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	35 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,60; 1,50]
Ödem	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,67 [0,74; 9,70]
Ödem peripher	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,42; 1,29]
Fieber	44 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,98; 2,98]
Leber- und Gallenerkrankungen	35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,18 [1,86; 20,55]
Erkrankungen des Immunsystems	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,00 [0,84; 10,74]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	188 (63,7)	20,4 [15,3; 26,0]	109 (37,7)	27,4 [18,3; -]	1,22 [0,95; 1,56]
Zystitis	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,49; 4,41]
Nasopharyngitis	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,23; 1,44]
Infektion der oberen Atemwege	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,27; 1,57]
Harnwegsinfektion	83 (28,1)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [1,30; 3,06]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	37,1 [-; -]	1,49 [0,72; 3,07]
Sturz	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,56 [0,56; 37,39]
Untersuchungen	220 (74,6)	9,1 [8,0; 12,0]	149 (51,6)	11,7 [6,0; 25,1]	1,14 [0,92; 1,41]
Alaninaminotransferase erhöht	62 (21,0)	Nicht erreicht [97,9; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,94 [2,04; 7,59]
Amylase erhöht	25 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,06 [1,49; 17,21]
Aspartataminotransferase erhöht	63 (21,4)	Nicht erreicht [97,9; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [1,76; 5,78]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [1,11; 4,25]
Bilirubin im Blut erhöht	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,56; 4,74]
Cholesterin im Blut erhöht	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,17 [1,85; 20,59]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]
Kreatinin im Blut erhöht	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,60 [1,77; 11,98]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,40; 2,61]
Thyreotropin im Blut erhöht	35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Elektrokardiogramm QT verlängert	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,26; 2,21]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,32; 2,26]
Lipase erhöht	32 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,56 [1,08; 6,07]
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,23; 0,96]
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	81 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,09; 0,26]
Thrombozytenzahl vermindert	35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,83; 2,49]
Gewicht erniedrigt	97 (32,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,87 [2,35; 6,37]
Leukozytenzahl erniedrigt	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	50 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,08; 0,32]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	215 (72,9)	9,3 [6,6; 14,4]	119 (41,2)	Nicht erreicht [16,1; -]	1,56 [1,24; 1,96]
Appetit vermindert	129 (43,7)	59,4 [33,0; -]	71 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [1,14; 2,06]
Dehydratation	21 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [0,91; 5,88]
Hyperkalzämie	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [0,57; 13,36]
Hypercholesterinämie	18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [0,59; 13,30]
Hyperglykämie	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,82; 3,96]
Hyperkaliämie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [0,76; 7,49]
Hypertriglyzeridämie	45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,61 [1,93; 11,01]
Hyperurikämie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [0,47; 12,27]
Hypalbuminämie	26 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,66; 2,44]
Hypokalzämie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,30; 2,68]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Hypokaliämie	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,94; 3,12]
Hypomagnesiämie	58 (19,7)	Nicht erreicht [93,3; -]	18 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,10; 3,33]
Hyponatriämie	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,71; 2,91]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	171 (58,0)	12,6 [9,1; 19,1]	86 (29,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,58; 2,66]
Arthralgie	86 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [2,04; 5,28]
Rückenschmerzen	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,80; 2,69]
Muskelspasmen	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,66; 5,47]
Muskelschwäche	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,58; 4,98]
Myalgie	52 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,55; 5,16]
Schmerz in einer Extremität	35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [1,15; 4,39]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,35; 3,50]
Erkrankungen des Nervensystems	155 (52,5)	28,7 [16,4; 46,3]	83 (28,7)	37,6 [-; -]	1,64 [1,24; 2,15]
Schwindelgefühl	36 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,85; 3,11]
Dysgeusie	33 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,65; 2,09]
Kopfschmerzen	80 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,79; 4,47]
Periphere Neuropathie	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,59; 3,75]
Tremor	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,80 [0,85; 54,66]
Psychiatrische Erkrankungen	55 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	28 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,80; 2,05]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Depression	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [0,73; 7,07]
Schlaflosigkeit	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,66; 2,78]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	138 (46,8)	48,4 [35,0; 73,0]	33 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [2,39; 5,20]
Akute Nierenschädigung	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,79; 7,56]
Dysurie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,67; 4,68]
Hämaturie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,50; 2,97]
Proteinurie	87 (29,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	8,29 [4,15; 16,56]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,20; 4,52]
Beckenschmerz	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,46; 5,16]
Vaginale Blutung	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [0,88; 8,36]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (51,2)	31,0 [17,0; 50,3]	91 (31,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [1,14; 1,96]
Husten	37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,52; 1,43]
Dysphonie	63 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	31,36 [7,66; 128,30]
Atemnot	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	34 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,37; 1,04]
Epistaxis	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,82 [1,29; 11,27]
Schmerzen im Oropharynx	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,53; 3,92]
Lungenembolie	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,14; 0,98]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	159 (53,9)	20,9 [15,7; 34,0]	113 (39,1)	Nicht erreicht [16,1; -]	1,03 [0,81; 1,32]

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

Unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Alopezie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	85 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,06; 0,19]
Trockene Haut	25 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,85; 4,50]
Erythem	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,36 [0,96; 19,80]
Nagelverfärbung	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,03; 0,59]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	61 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	15,13 [4,72; 48,47]
Juckreiz	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,10 [1,25; 7,69]
Ausschlag	47 (15,9)	Nicht erreicht [99,3; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	7,04 [2,77; 17,88]
Makulo-papulöser Ausschlag	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]
Gefäßerkrankungen	201 (68,1)	3,9 [3,0; 6,1]	51 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,12 [3,75; 6,98]
Tiefe Venenthrombose	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,11; 0,93]
Hypertonie	189 (64,1)	5,0 [3,1; 7,1]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	23,08 [12,55; 42,45]
Hypotonie	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,50; 5,56]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Die Darstellung der UE nach SOC und PT bestätigen die Ergebnisse der jeglichen UE. Insgesamt sind die Ereignisse gleichermaßen verteilt, wobei zu erwartende, wirkstoffspezifische Unterschiede auftreten (Tabelle 4-52).

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

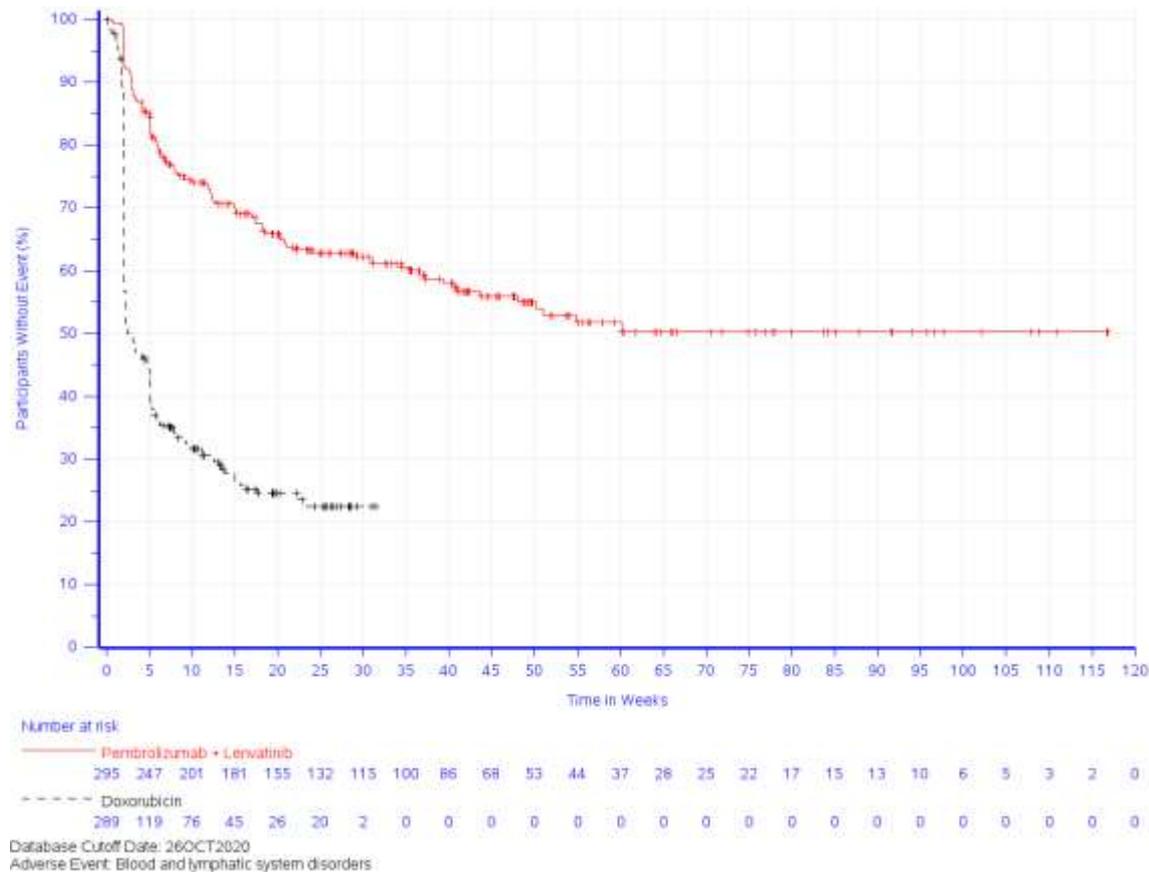


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

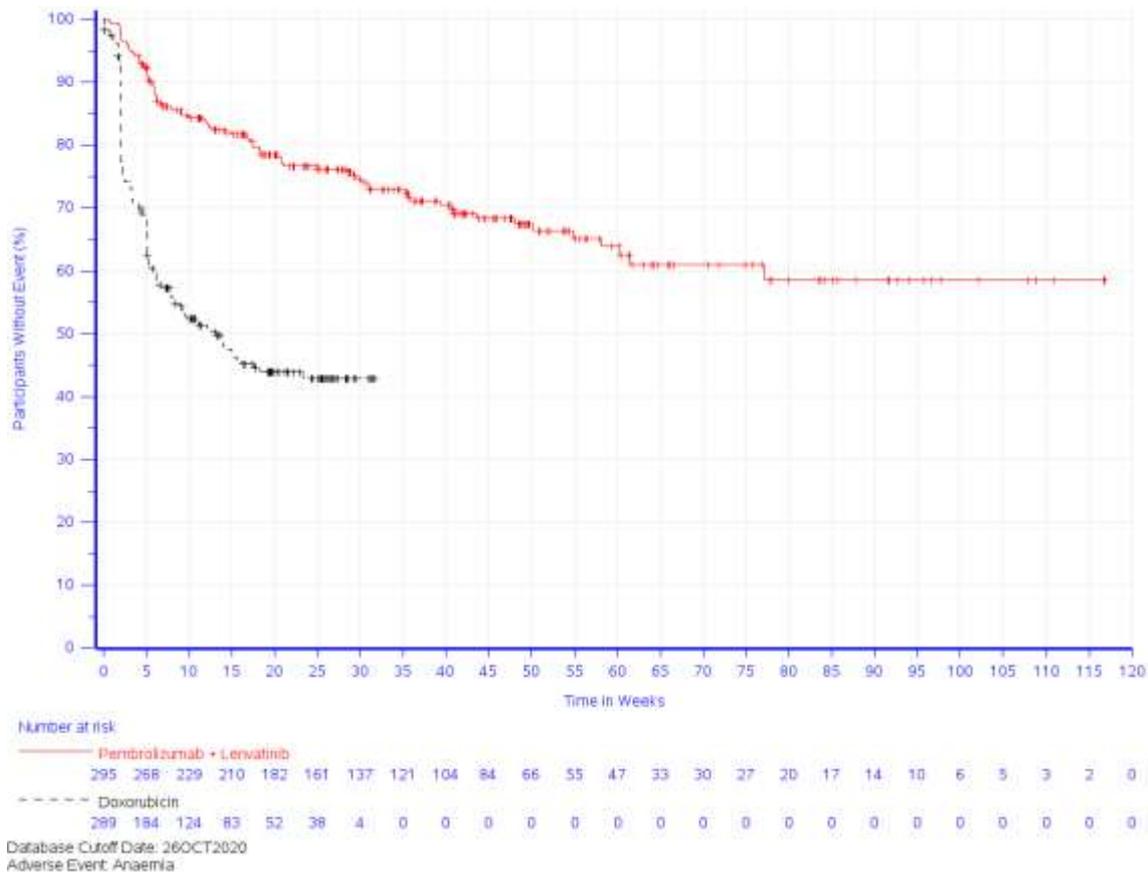


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

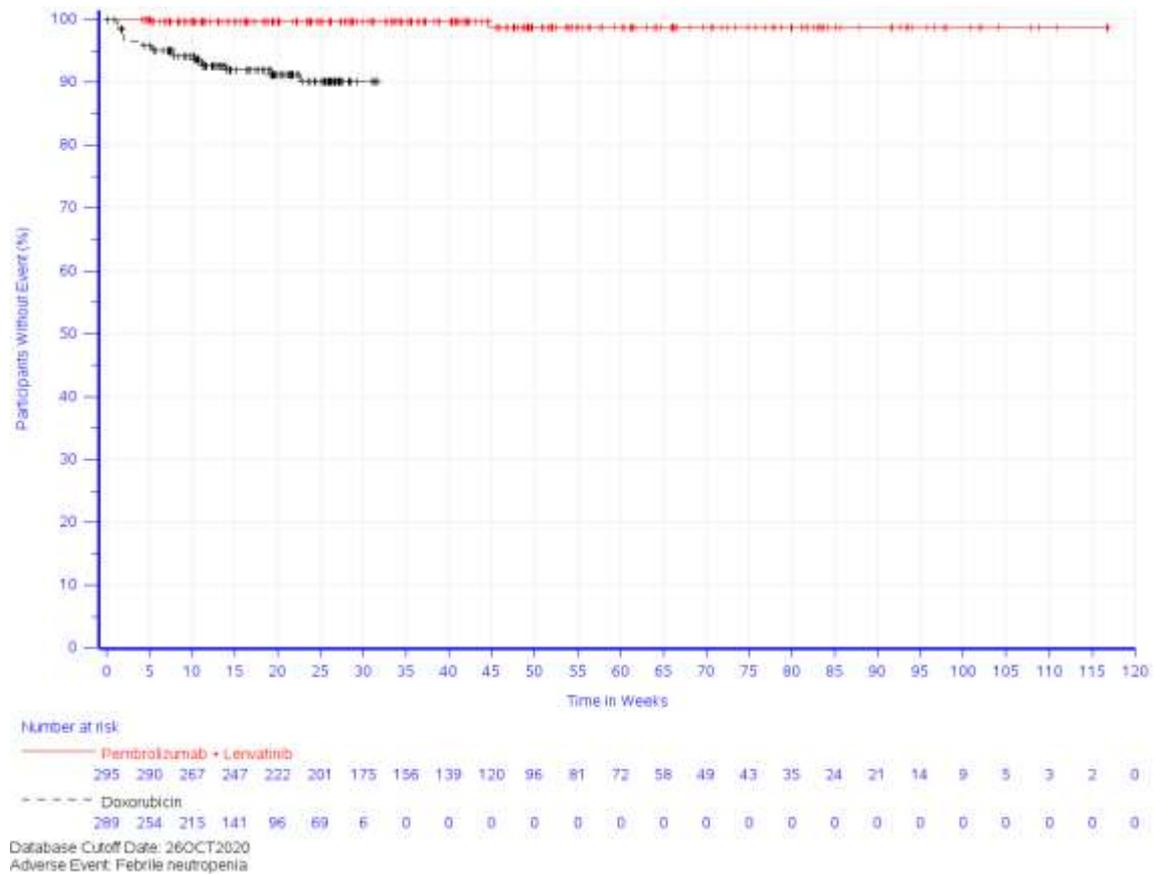


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

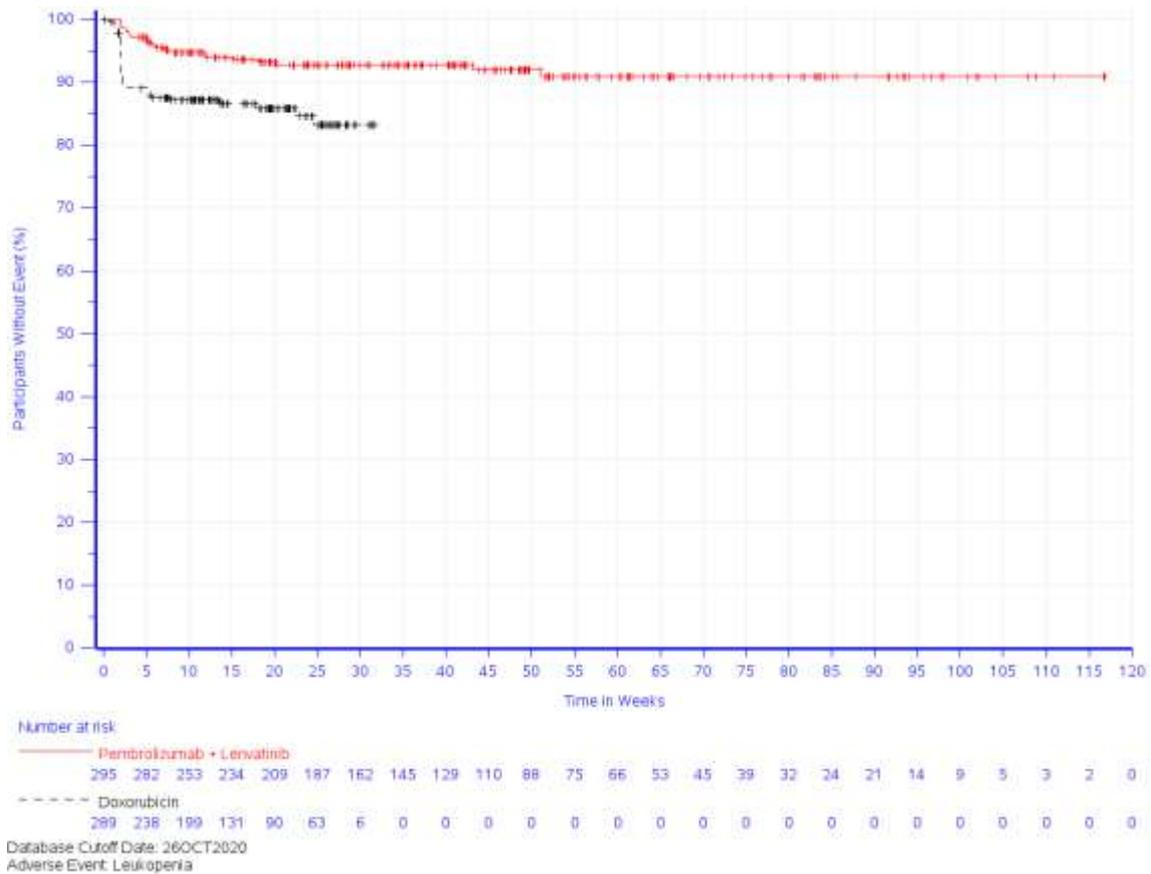


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

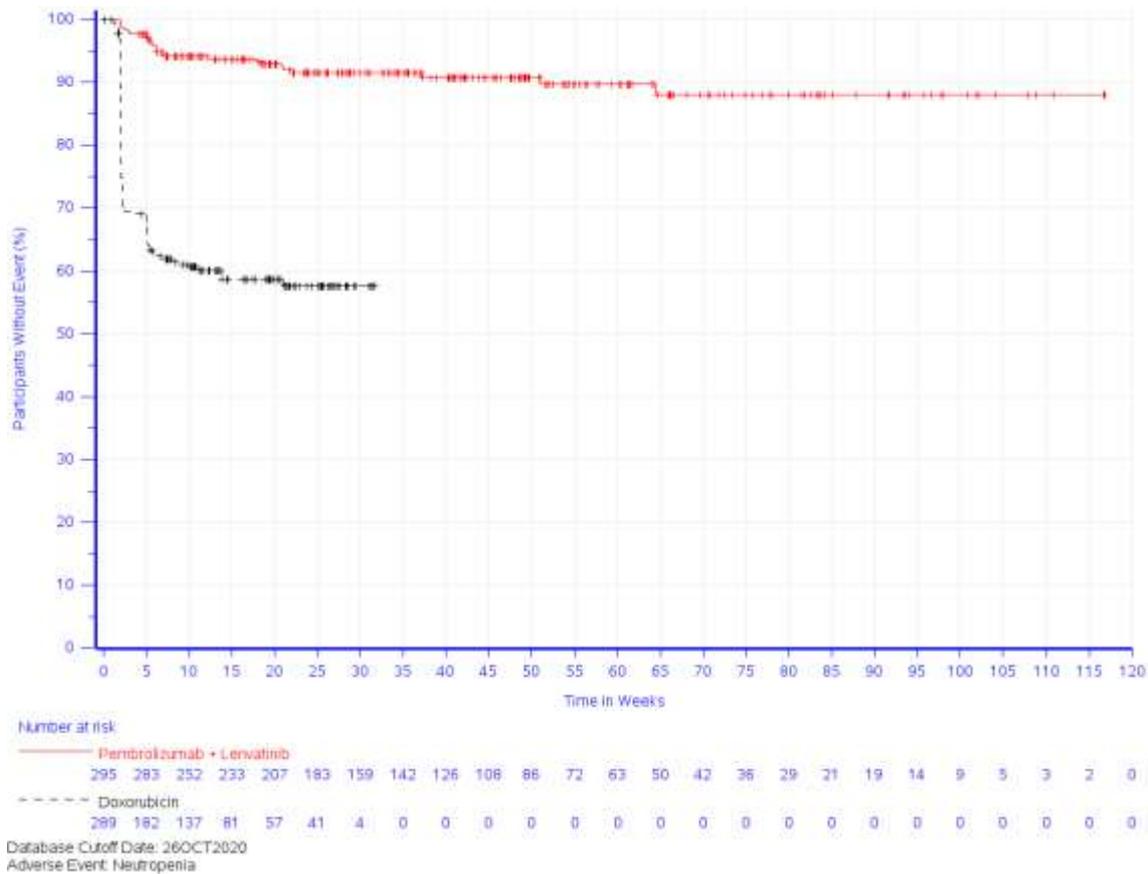


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

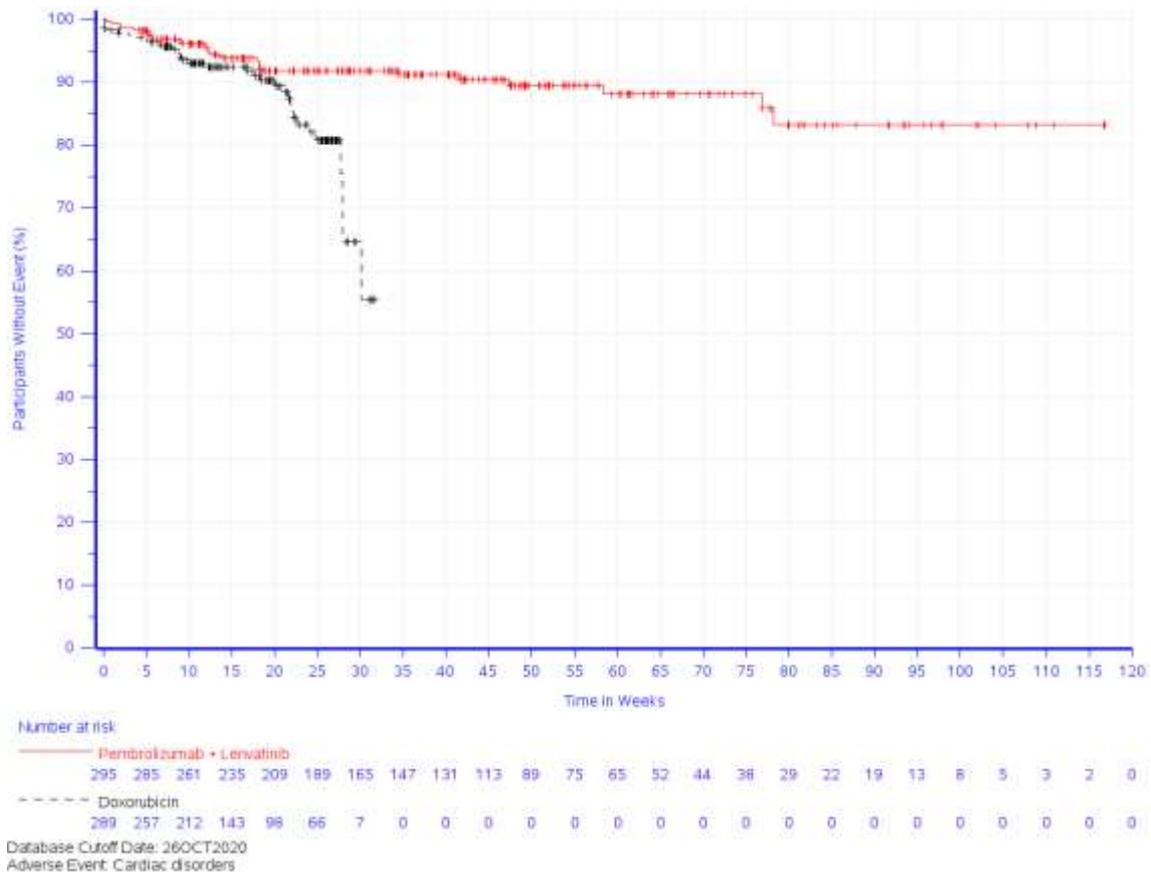


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

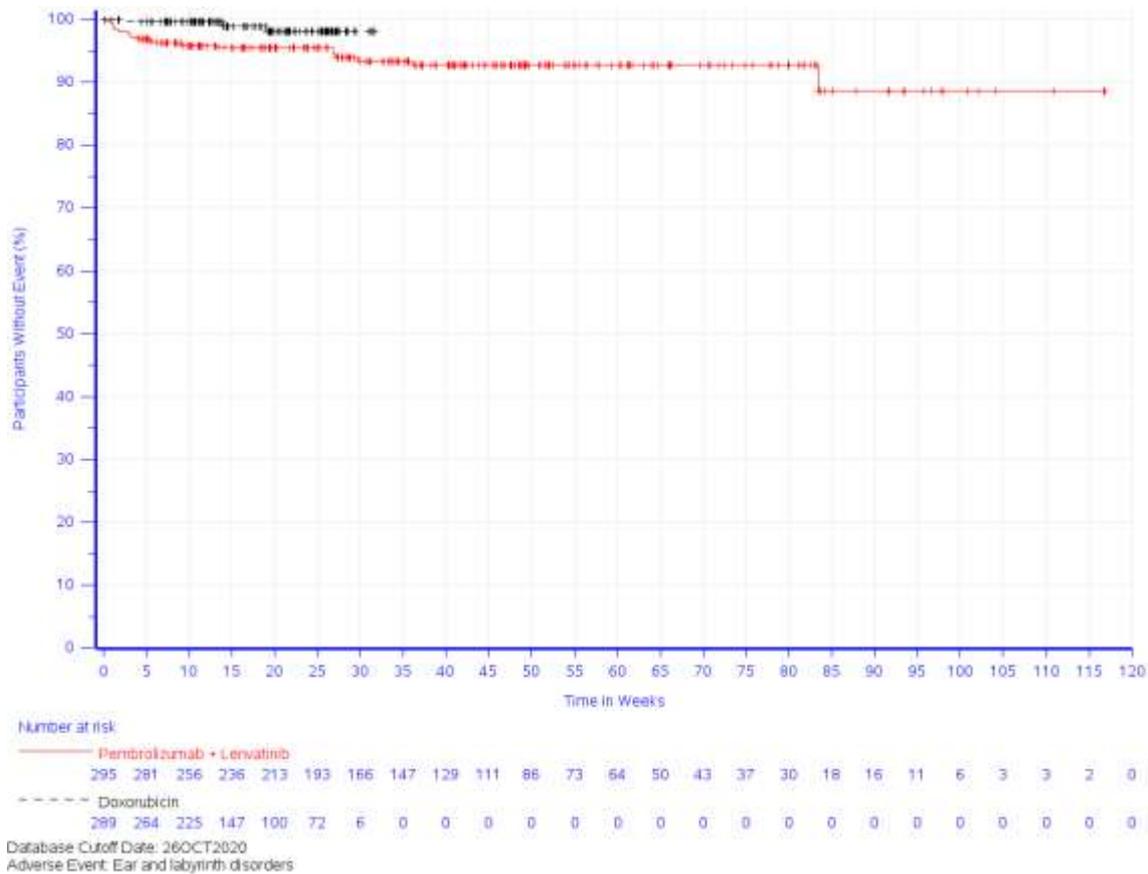


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

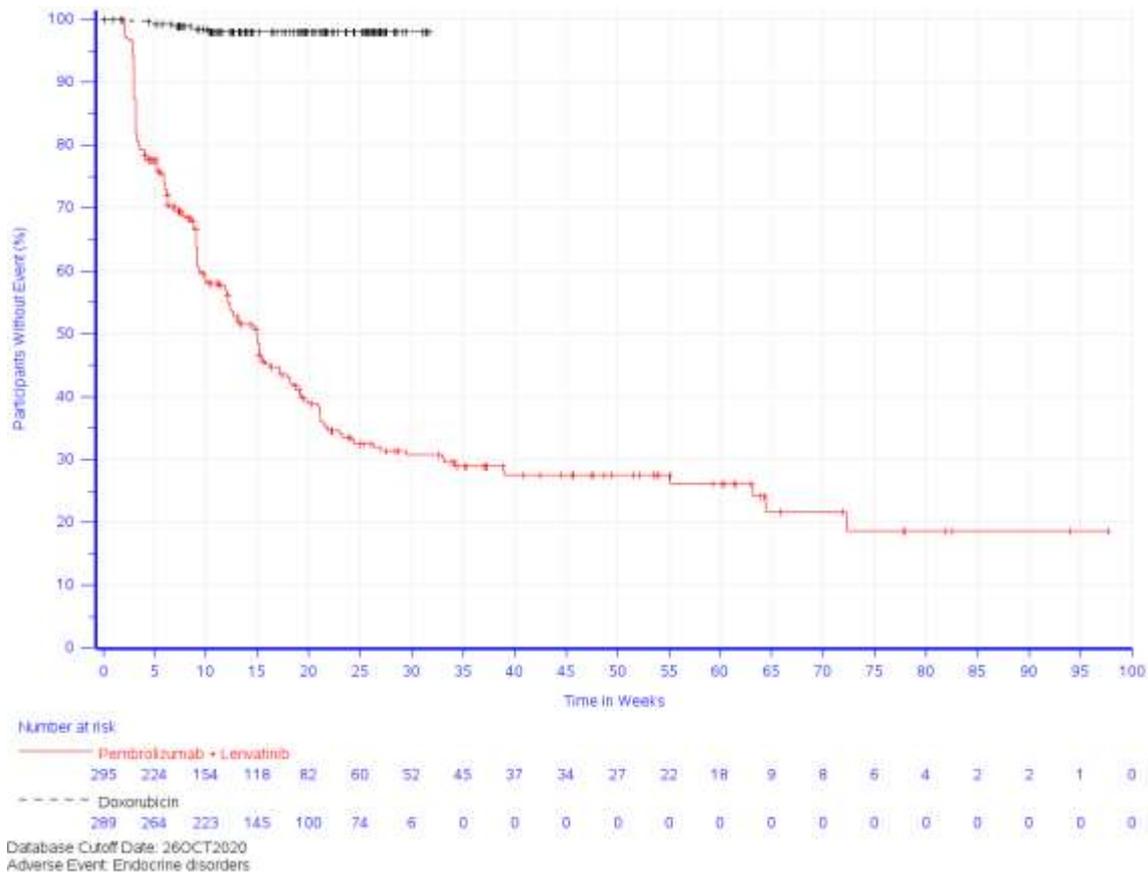


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperthyreose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

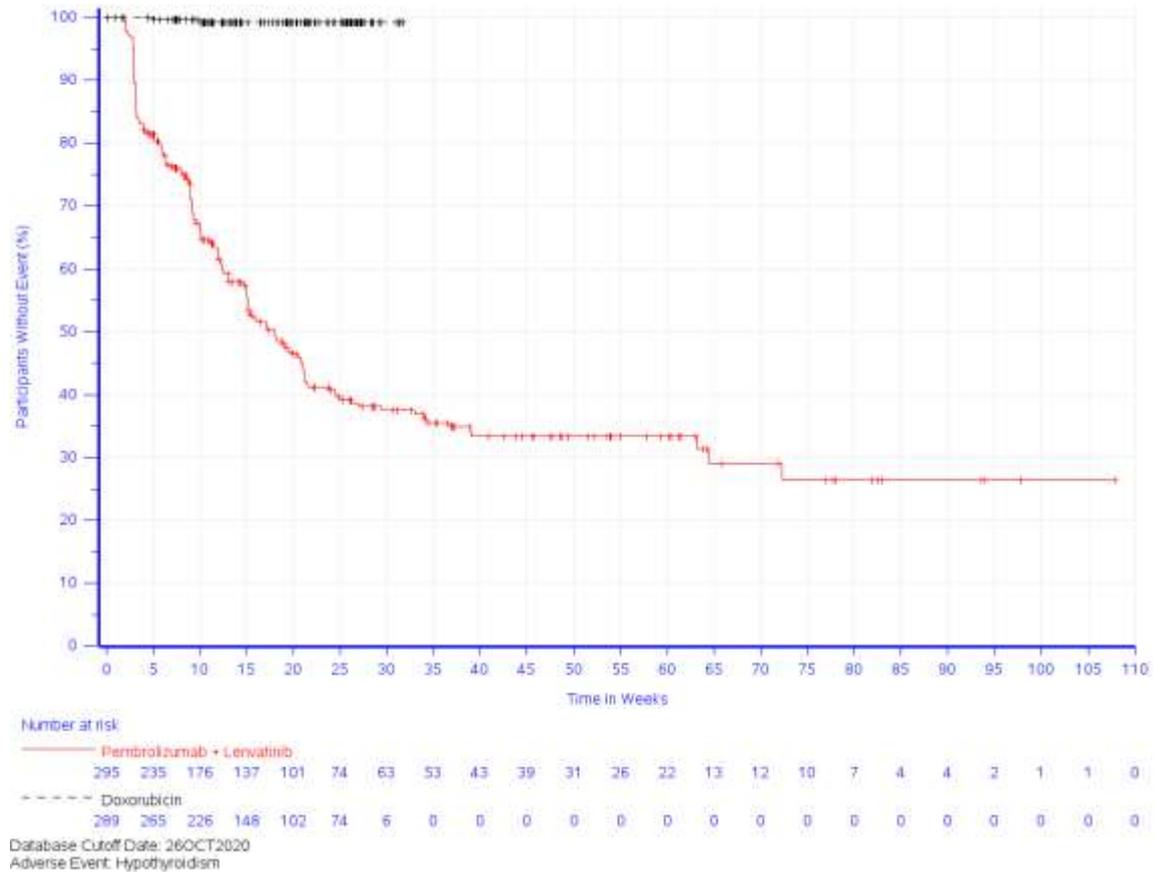


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

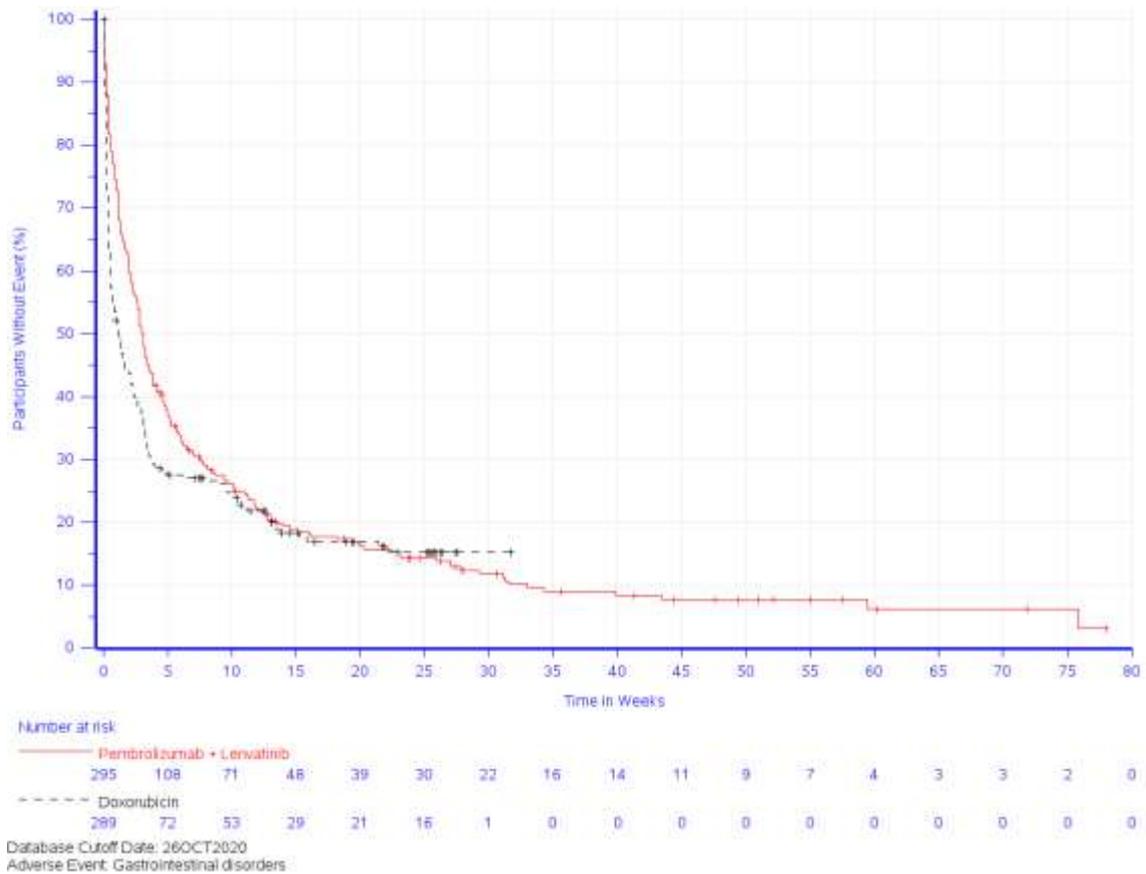


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

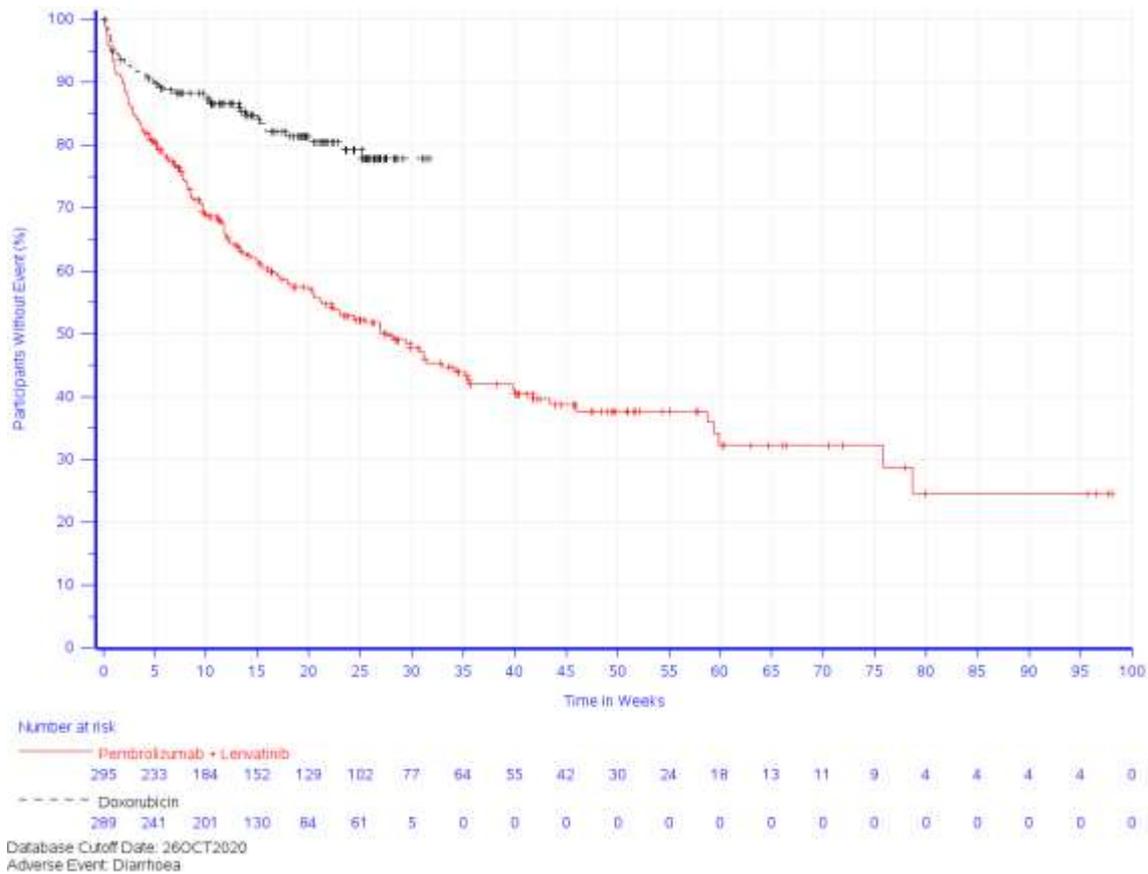


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Diarrhö“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

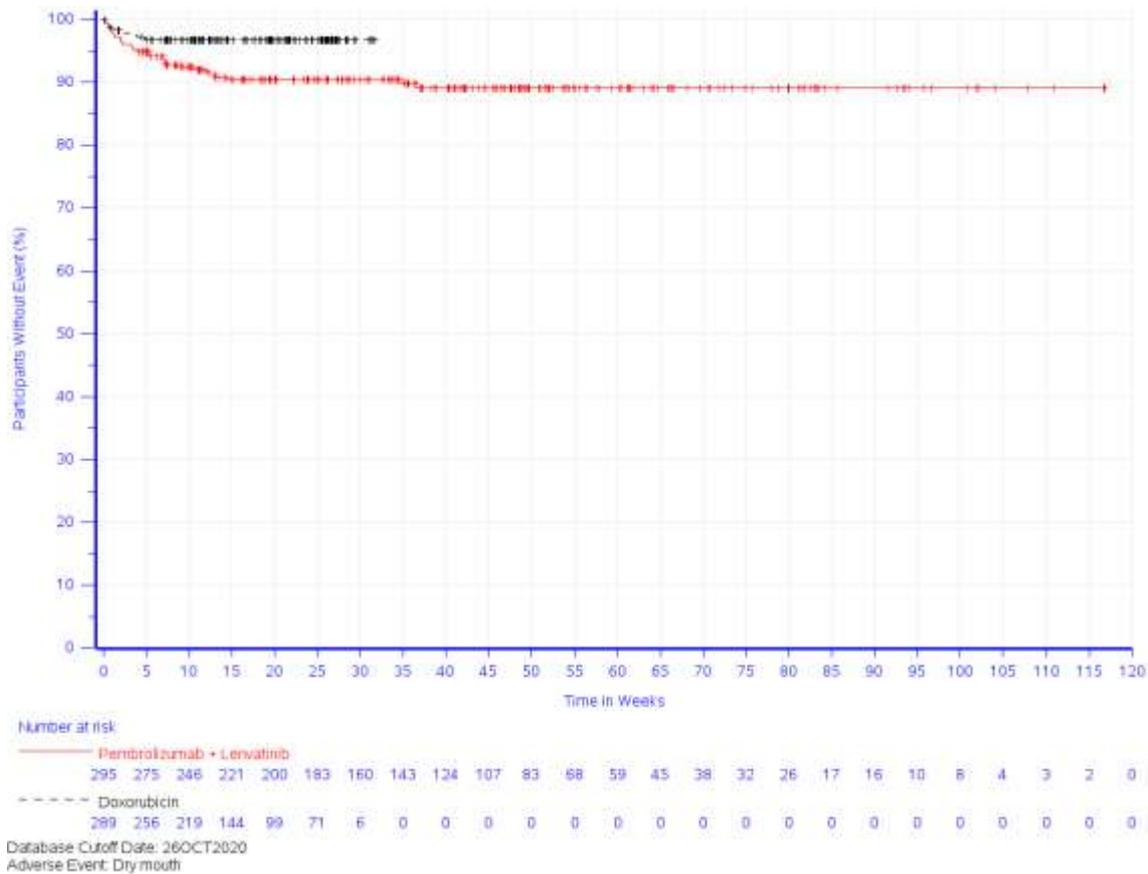


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gastritis“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

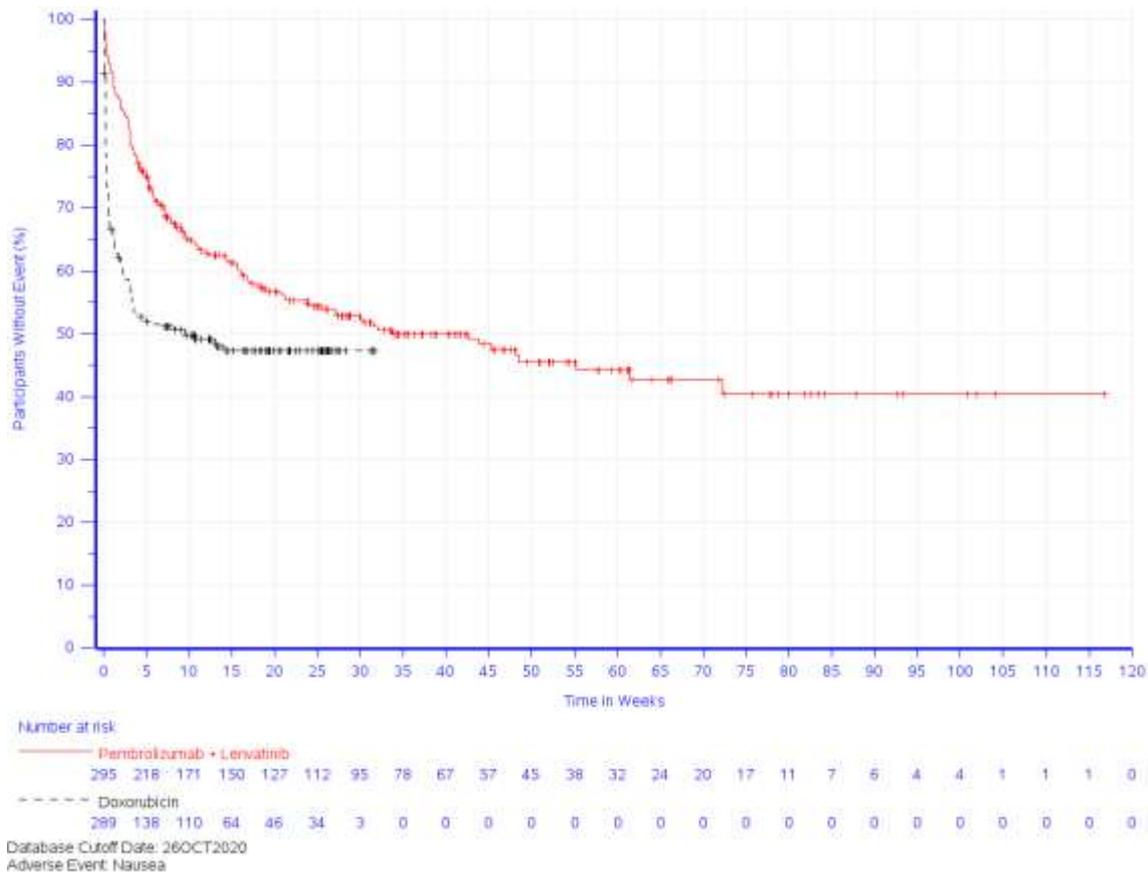


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

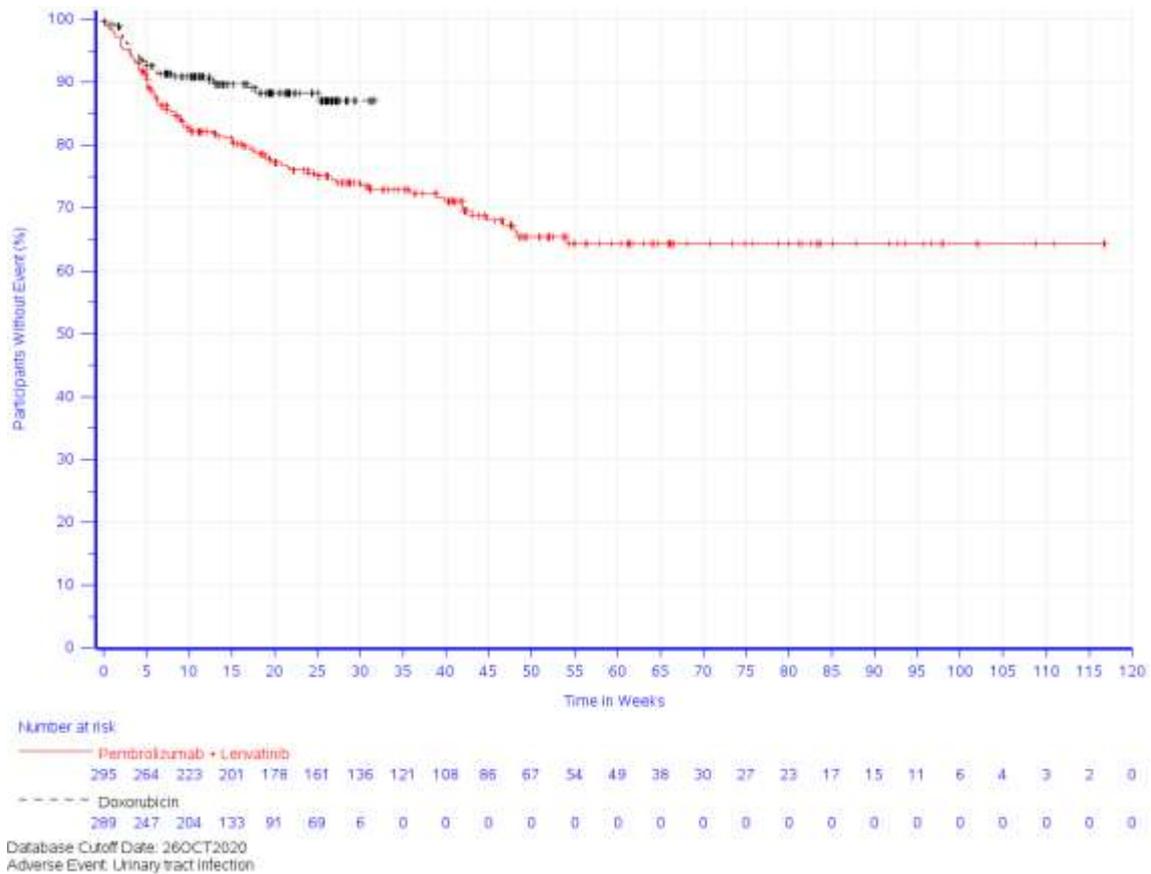


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

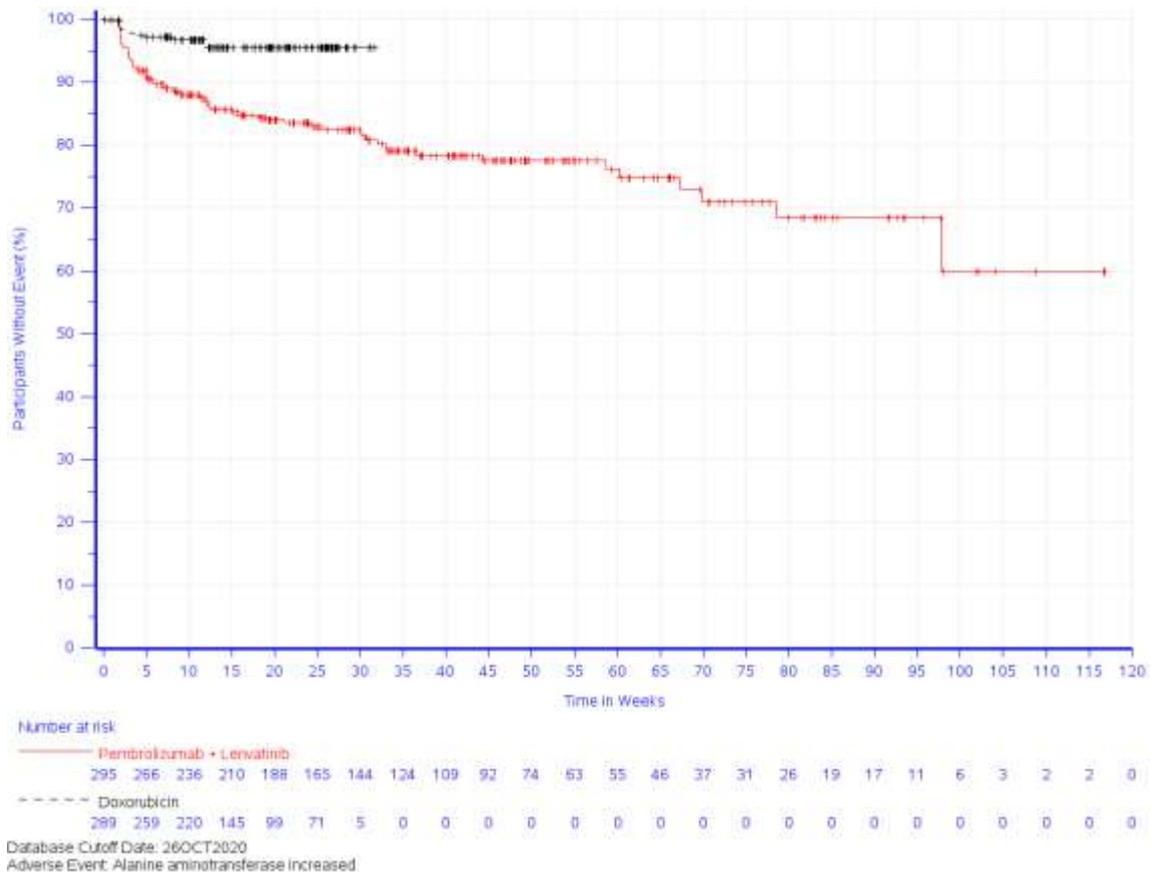


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

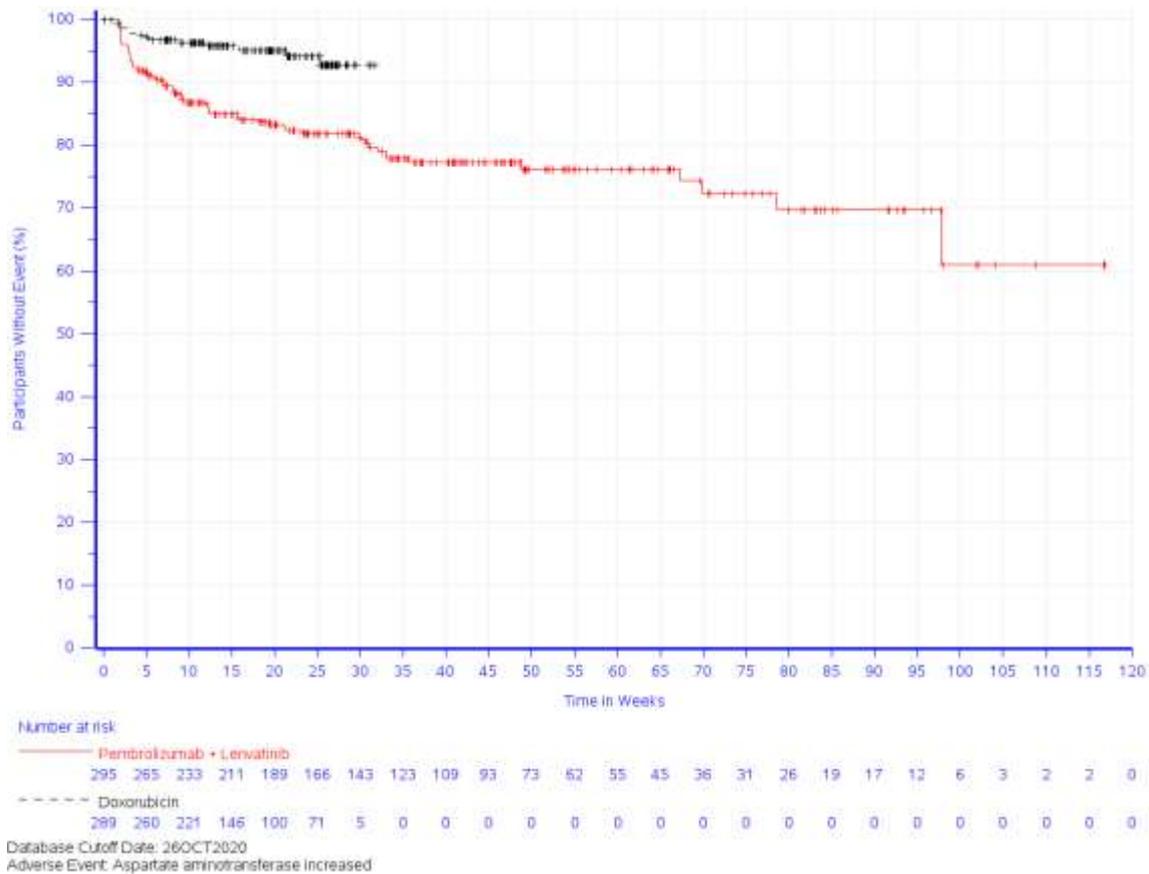


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

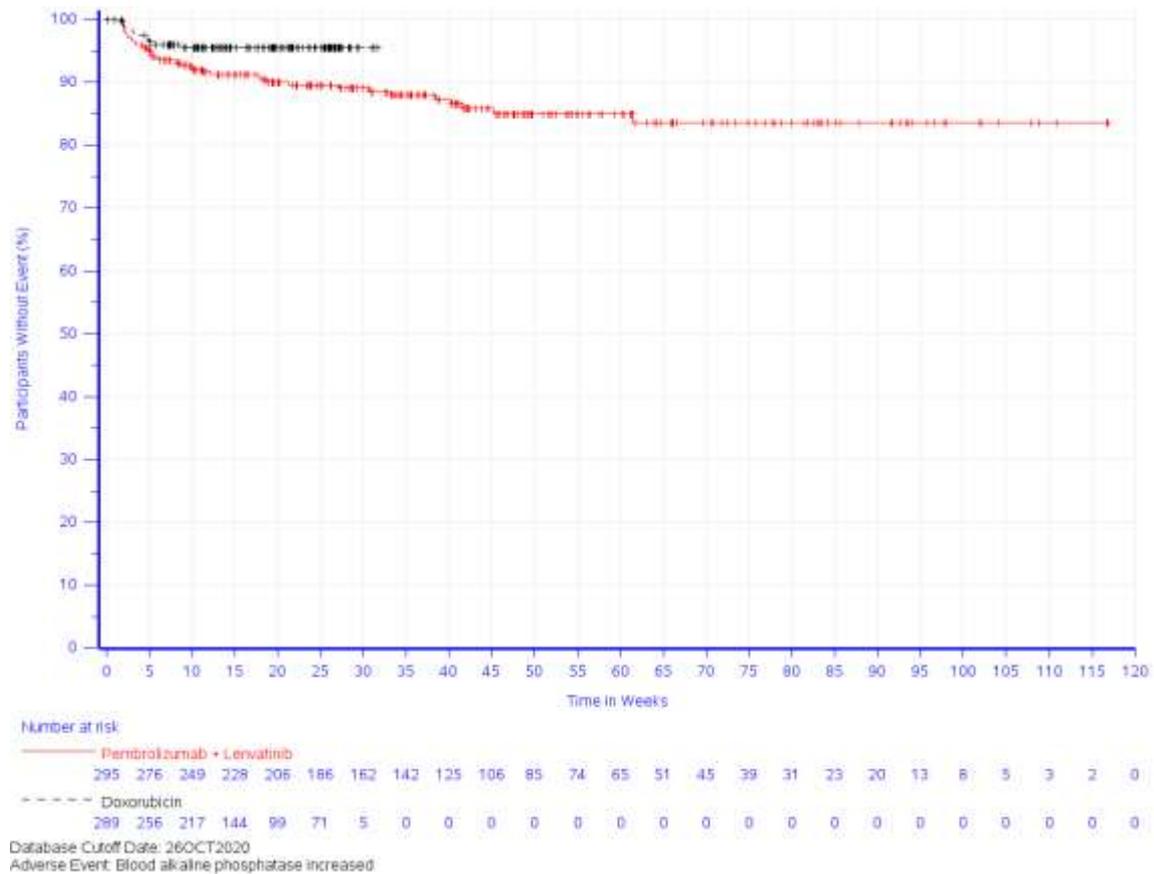


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

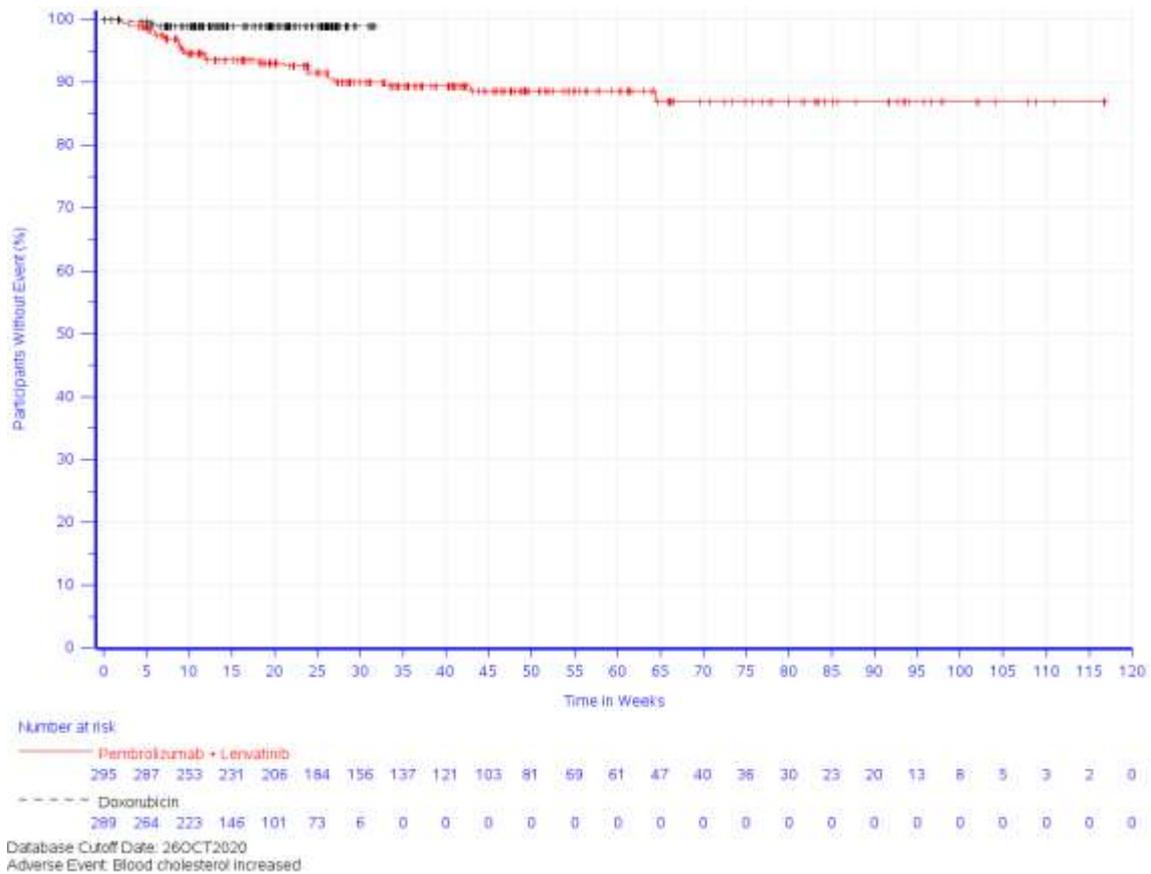


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Cholesterin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kreatinin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

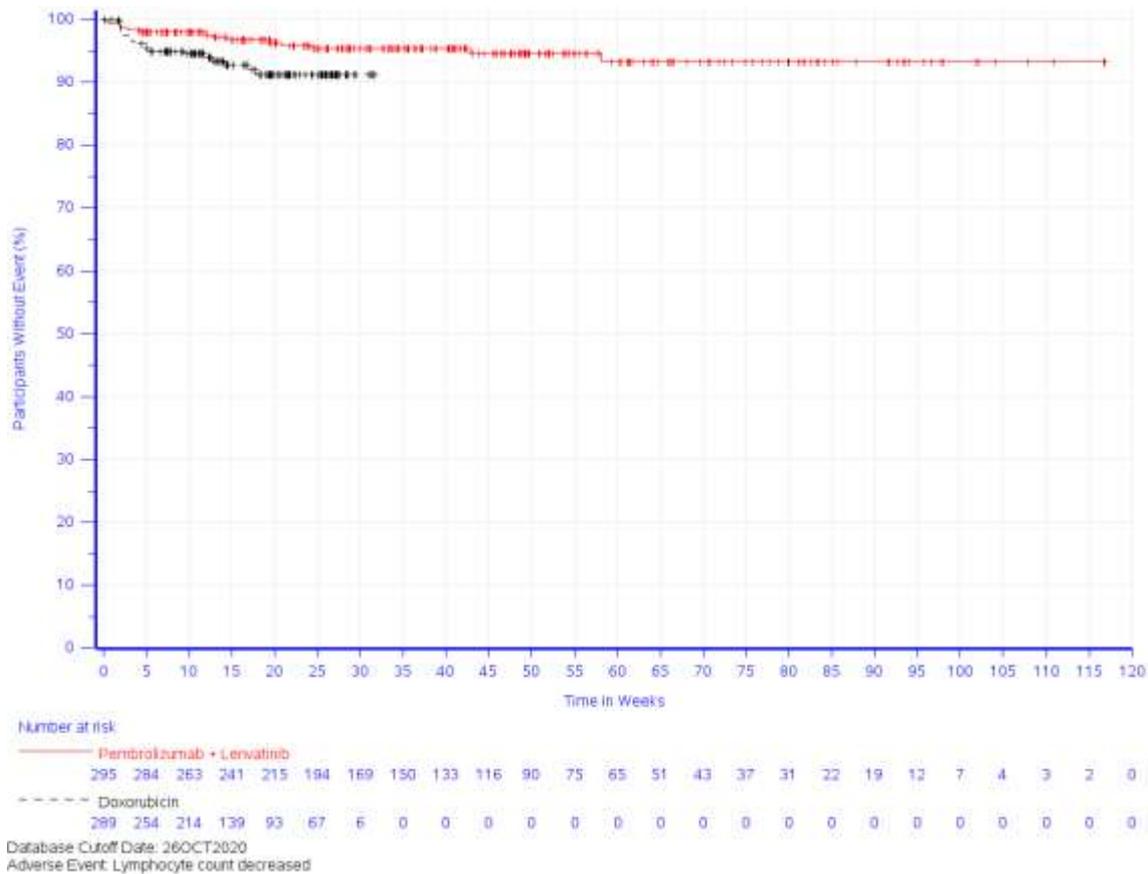


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

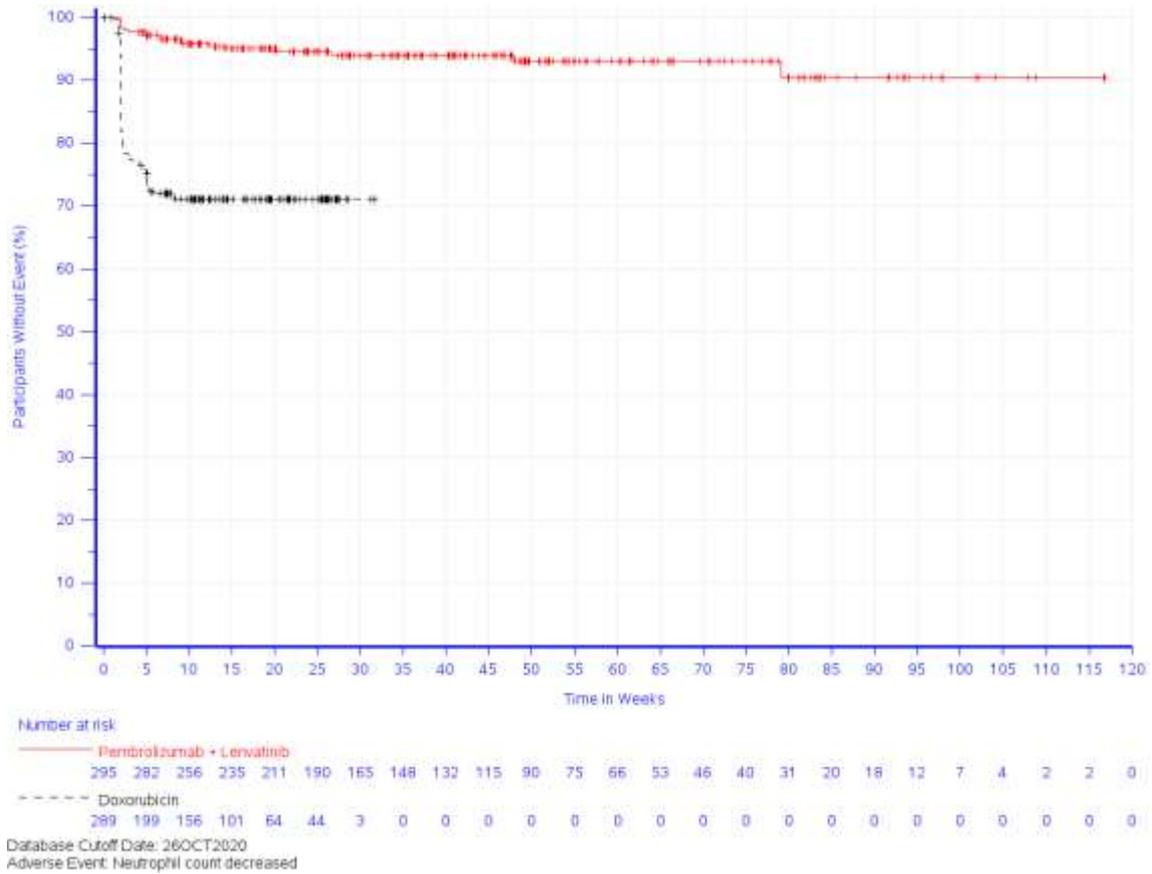


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

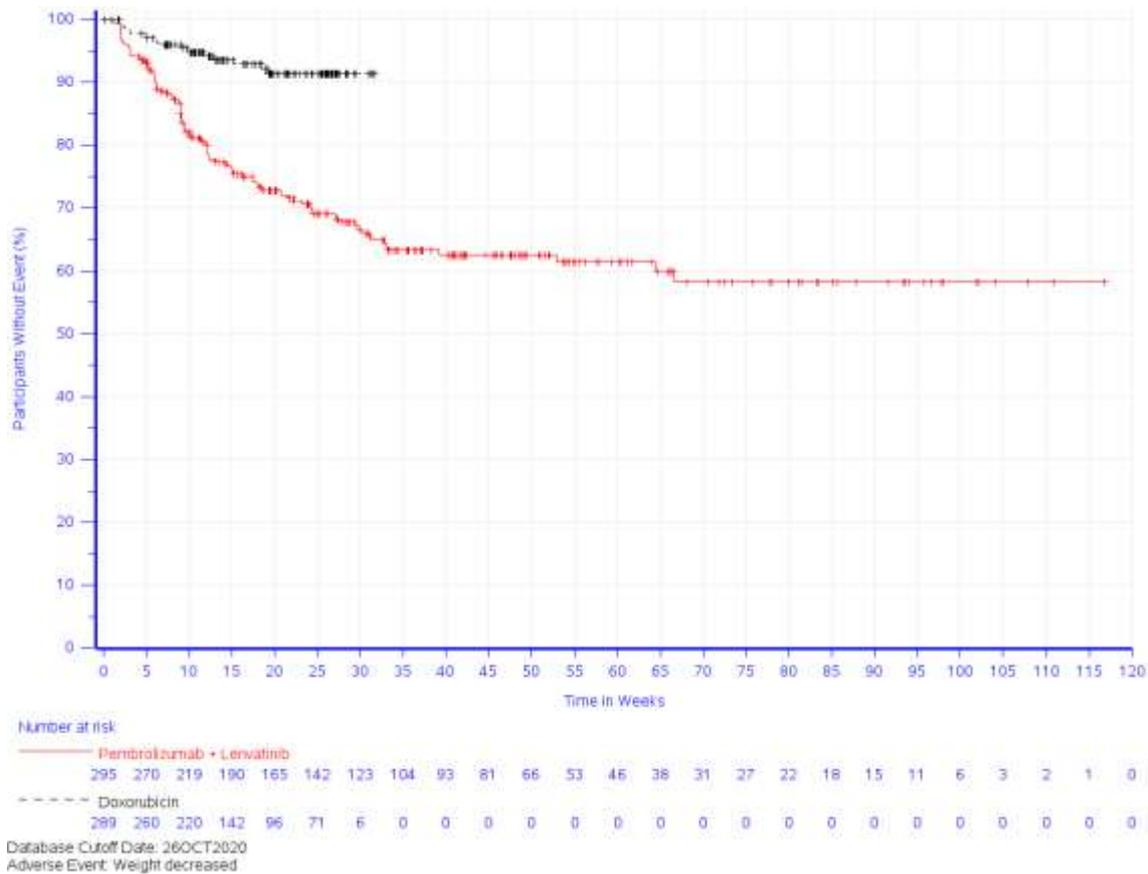


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

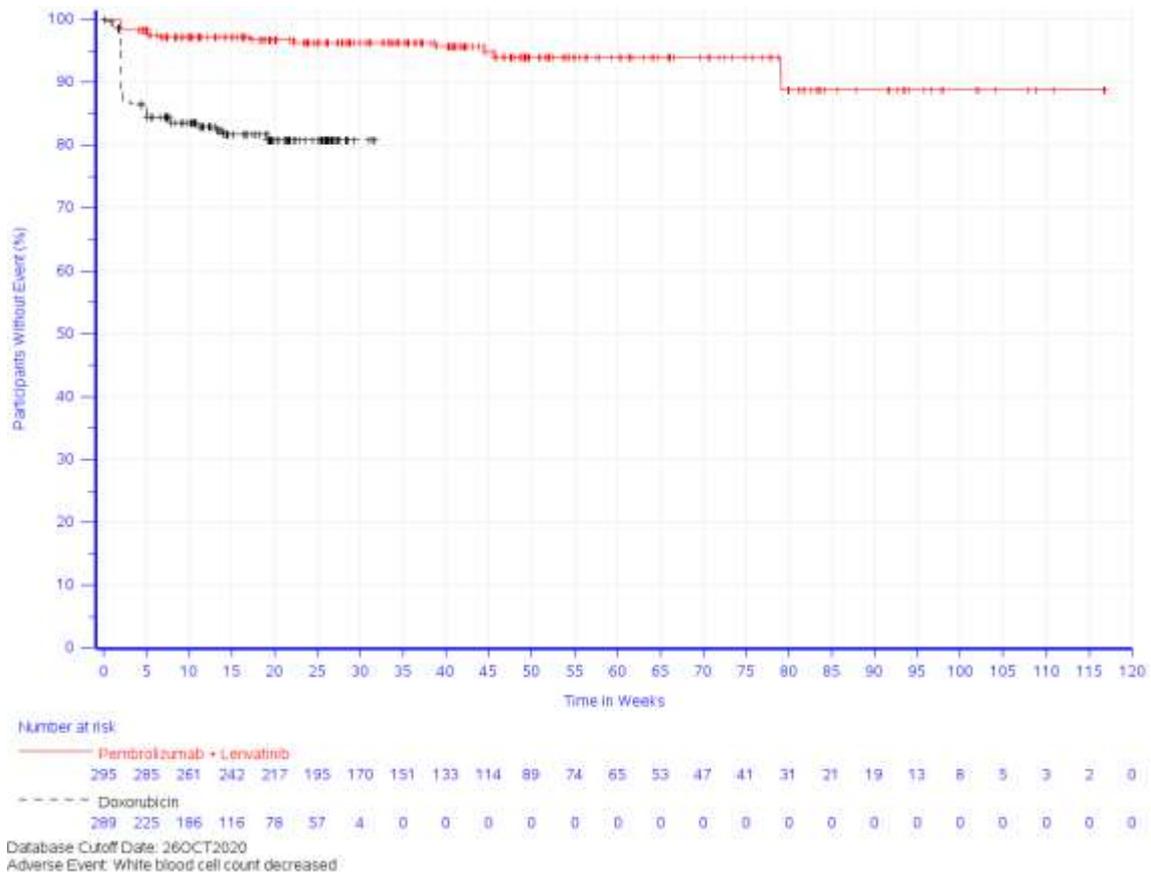


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

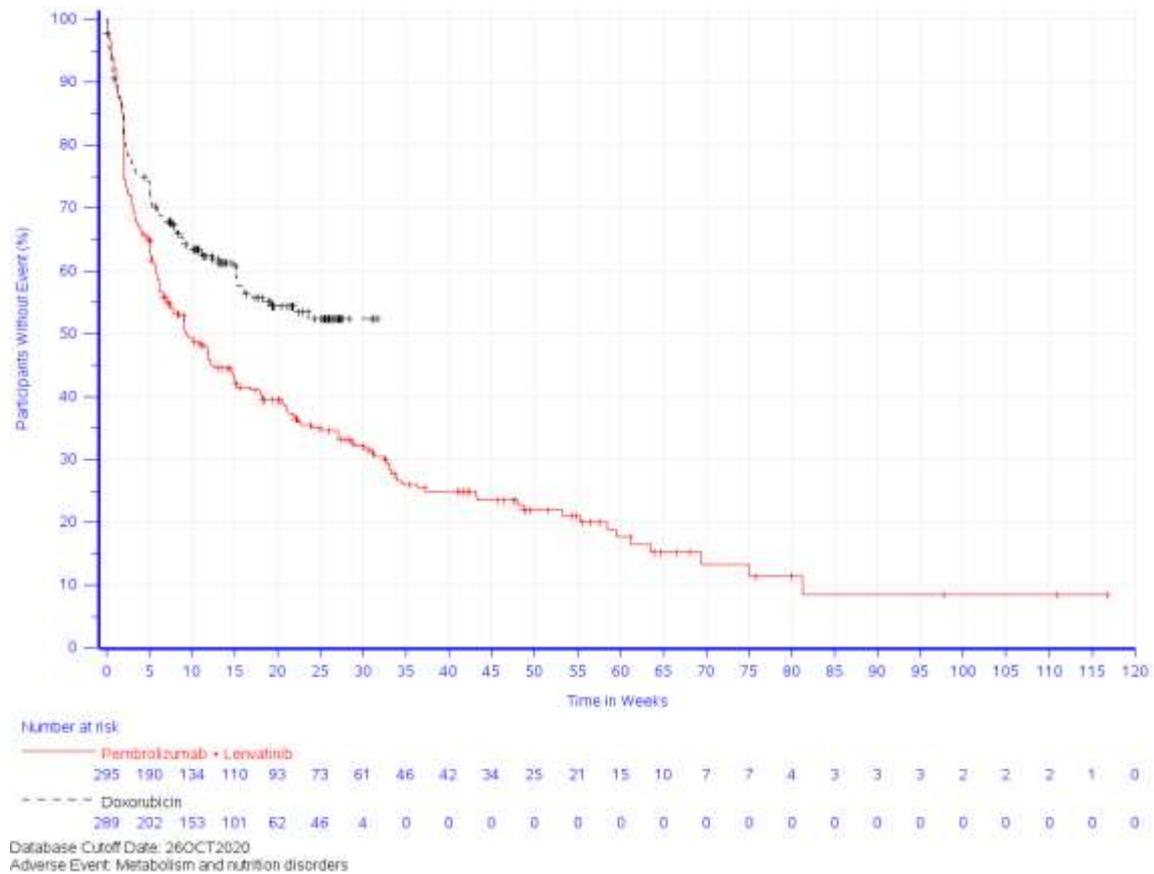


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

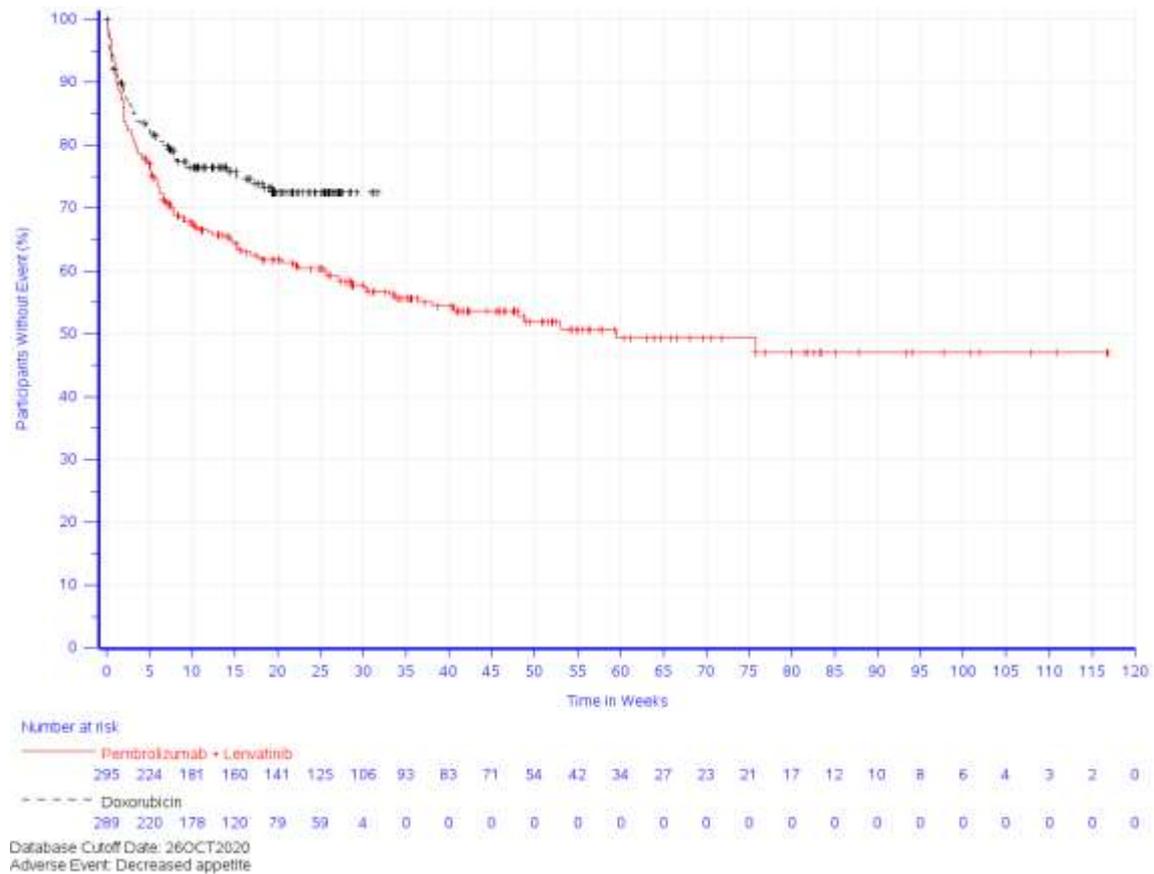


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

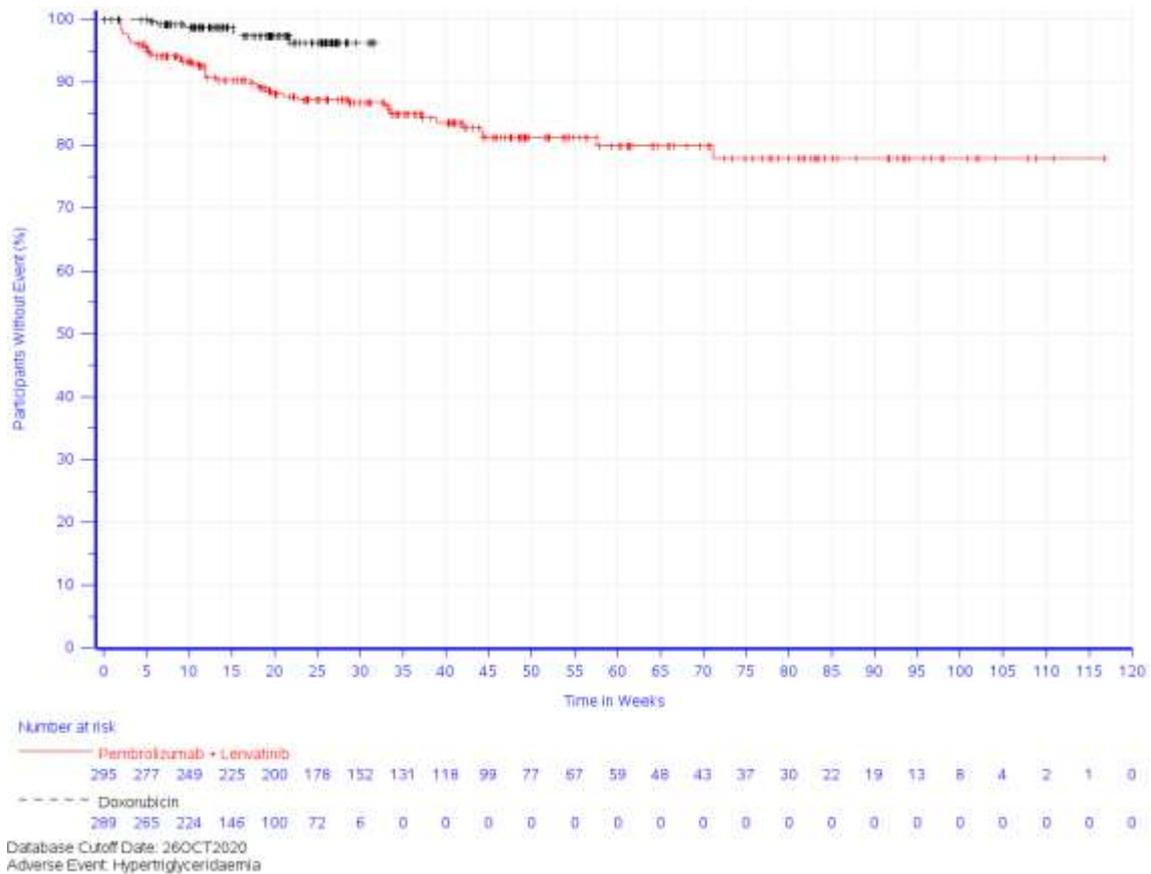


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertriglyzeridämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

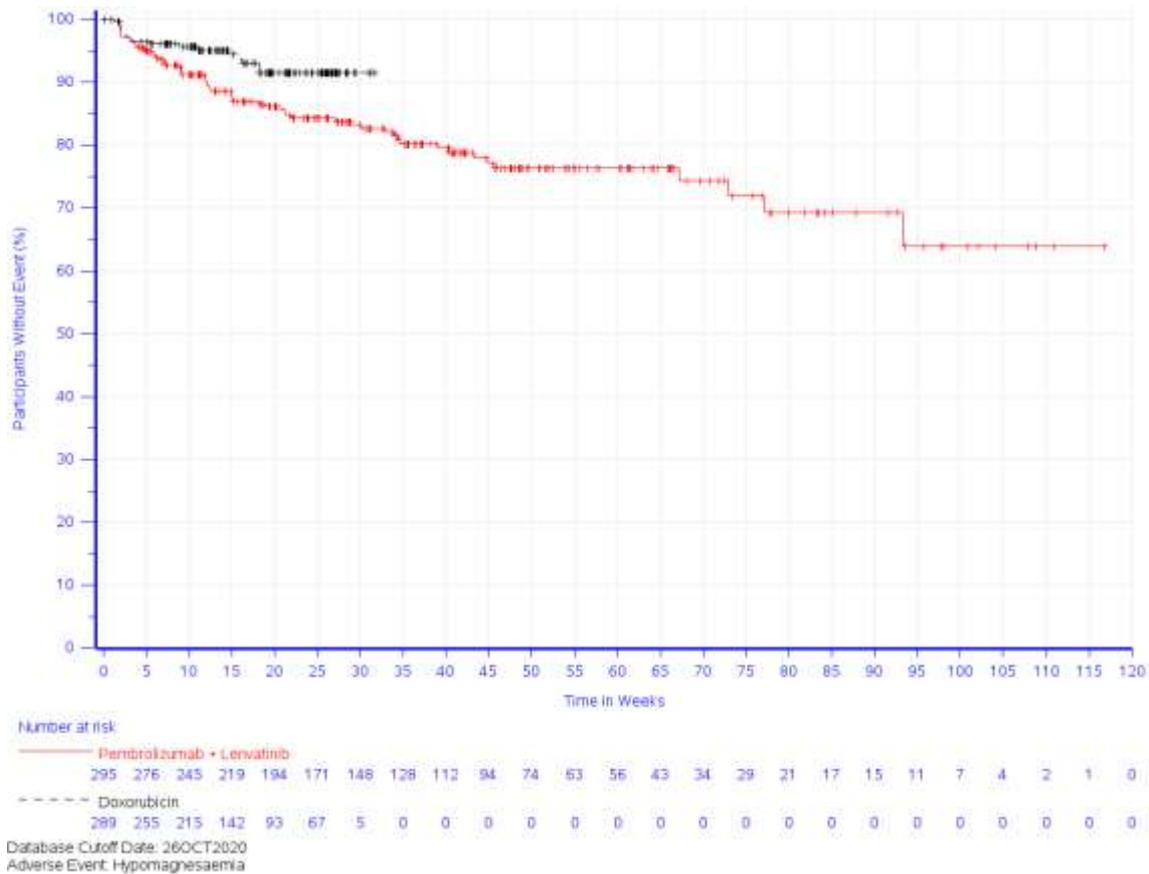


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypomagnesiämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

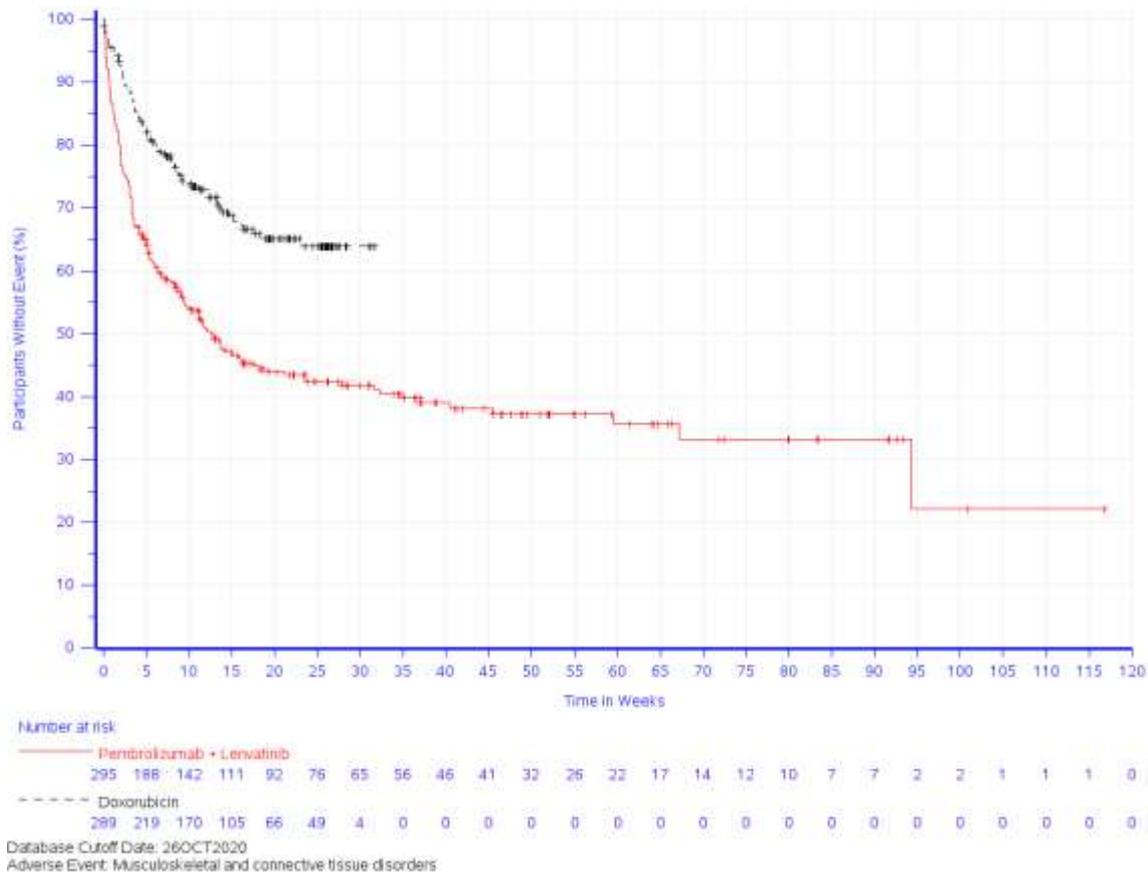


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

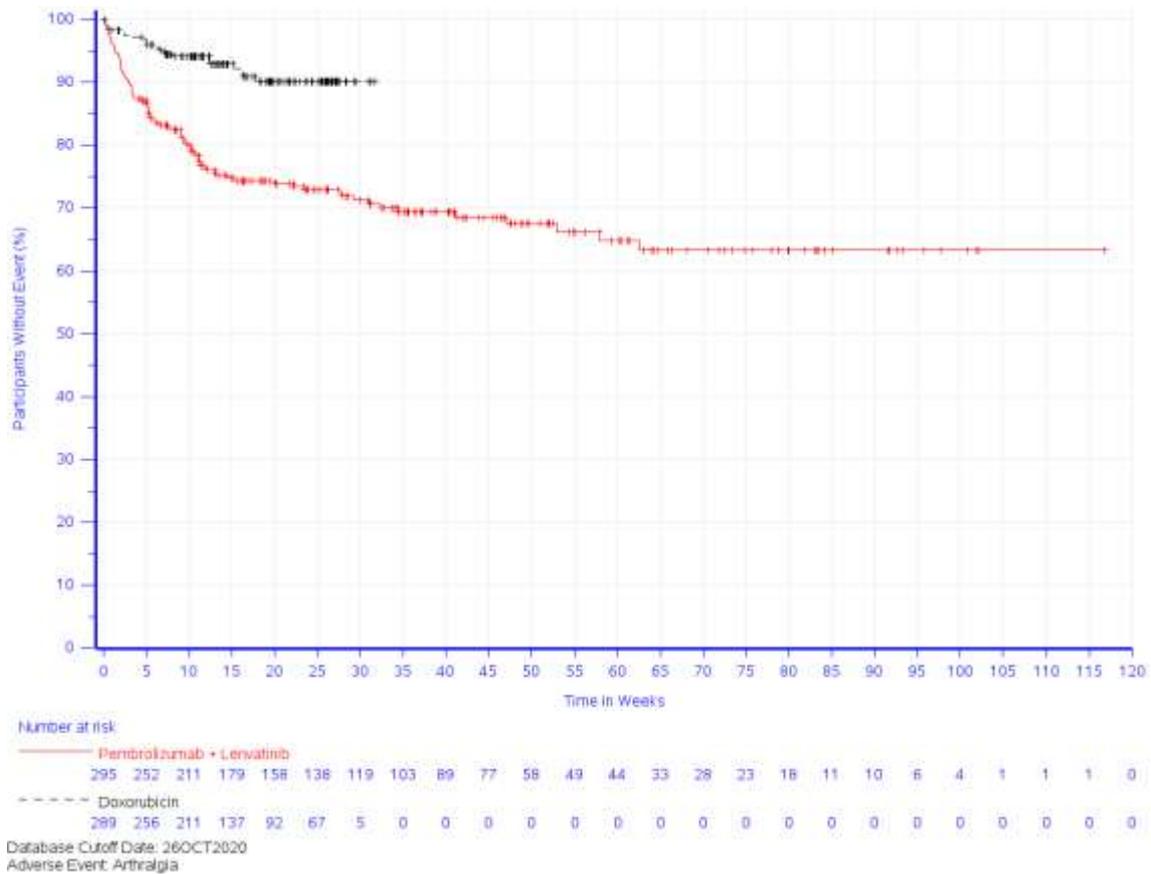


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

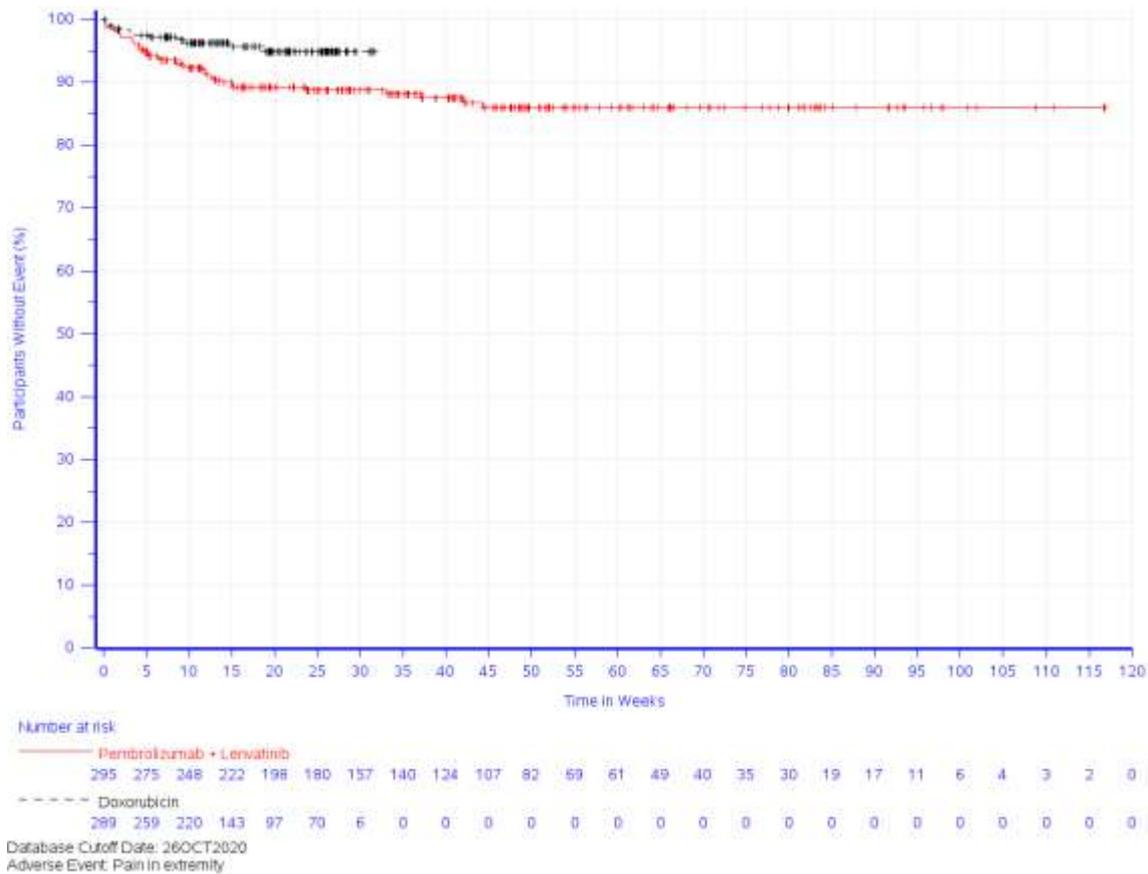


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerz in einer Extremität“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

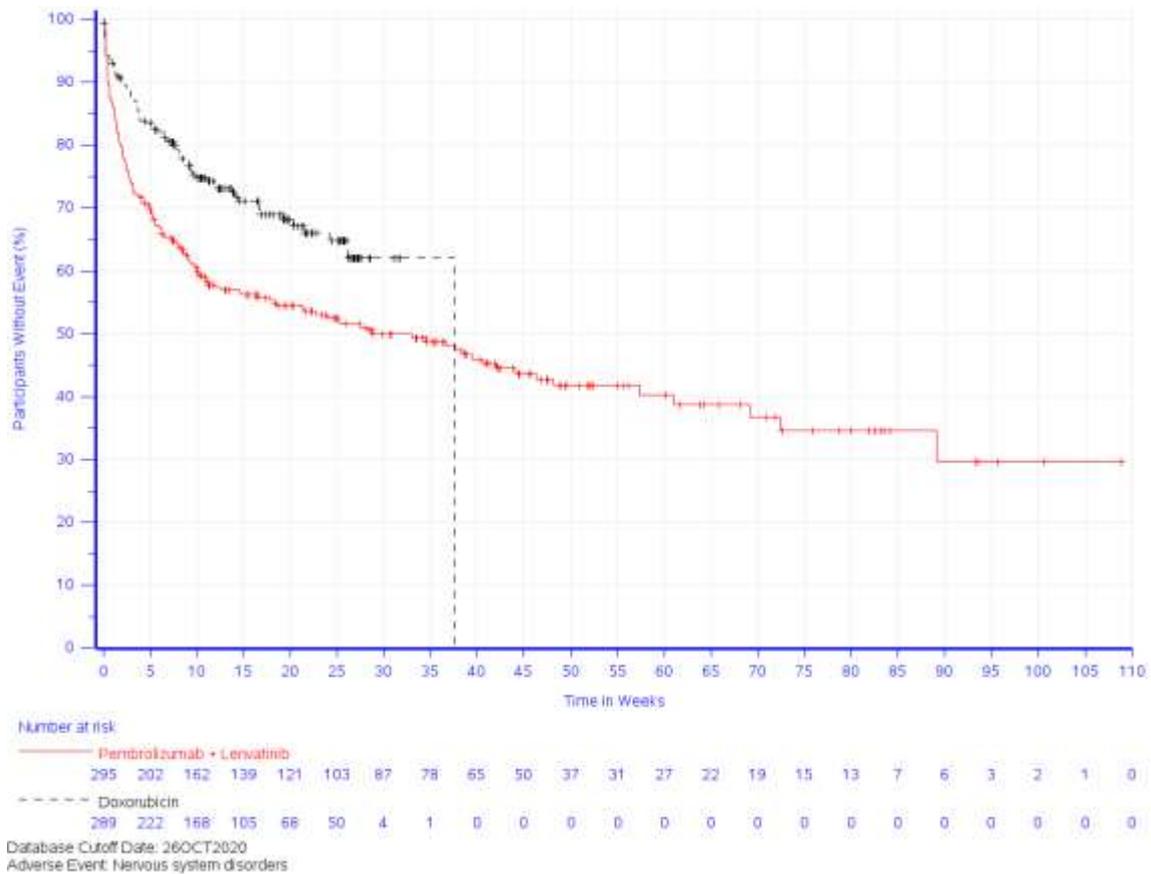


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

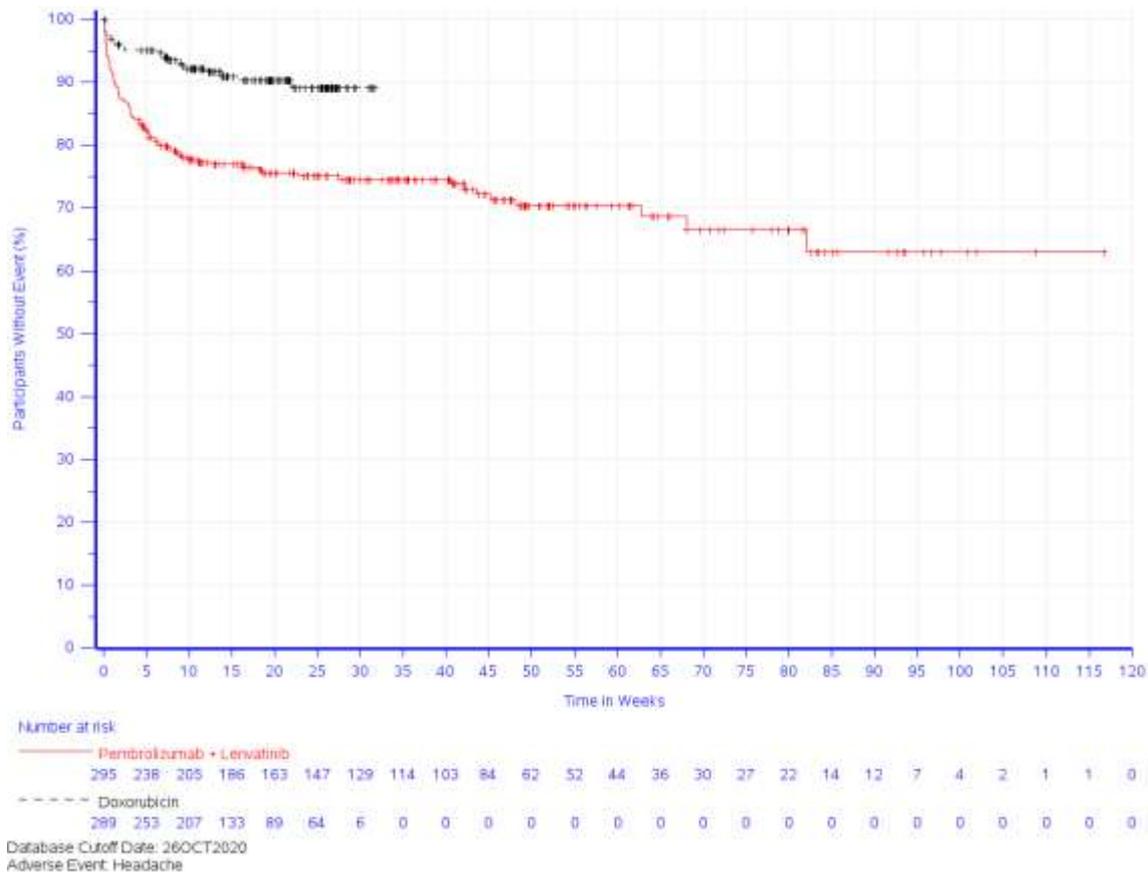


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kopfschmerzen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

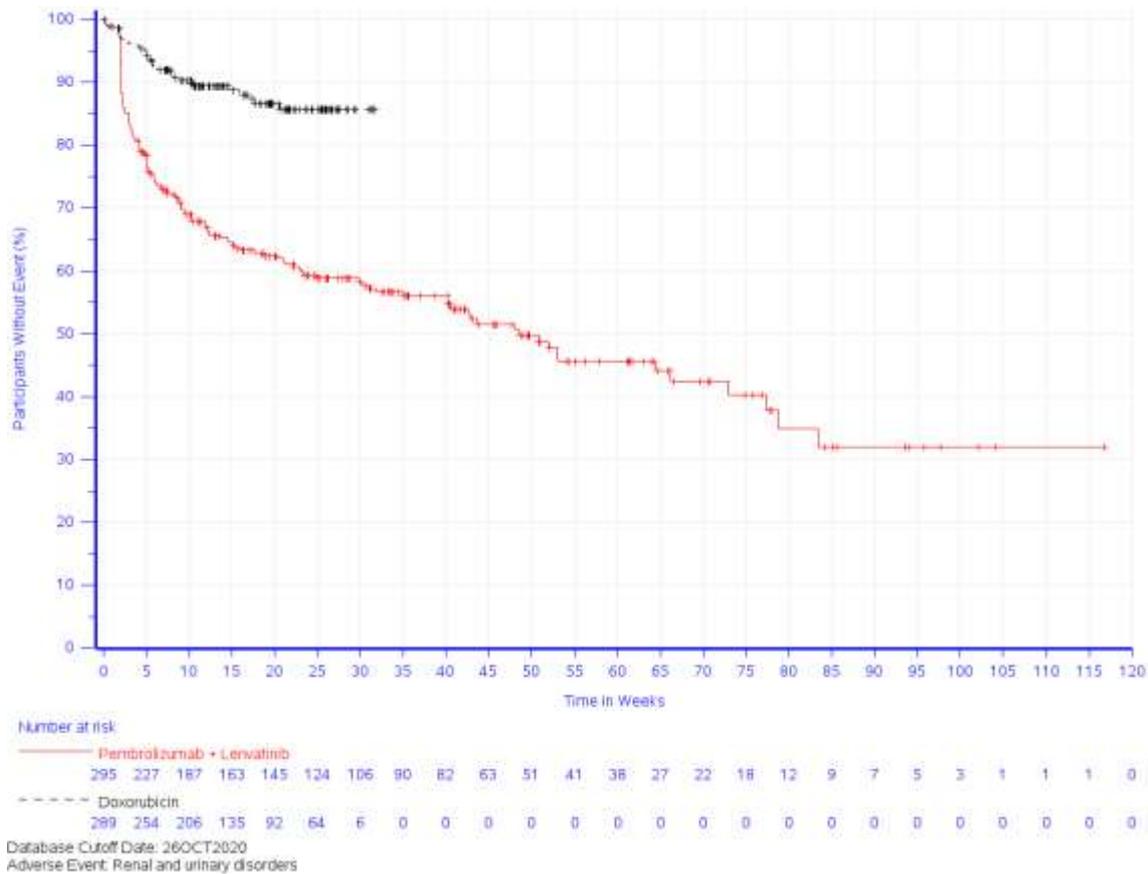


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

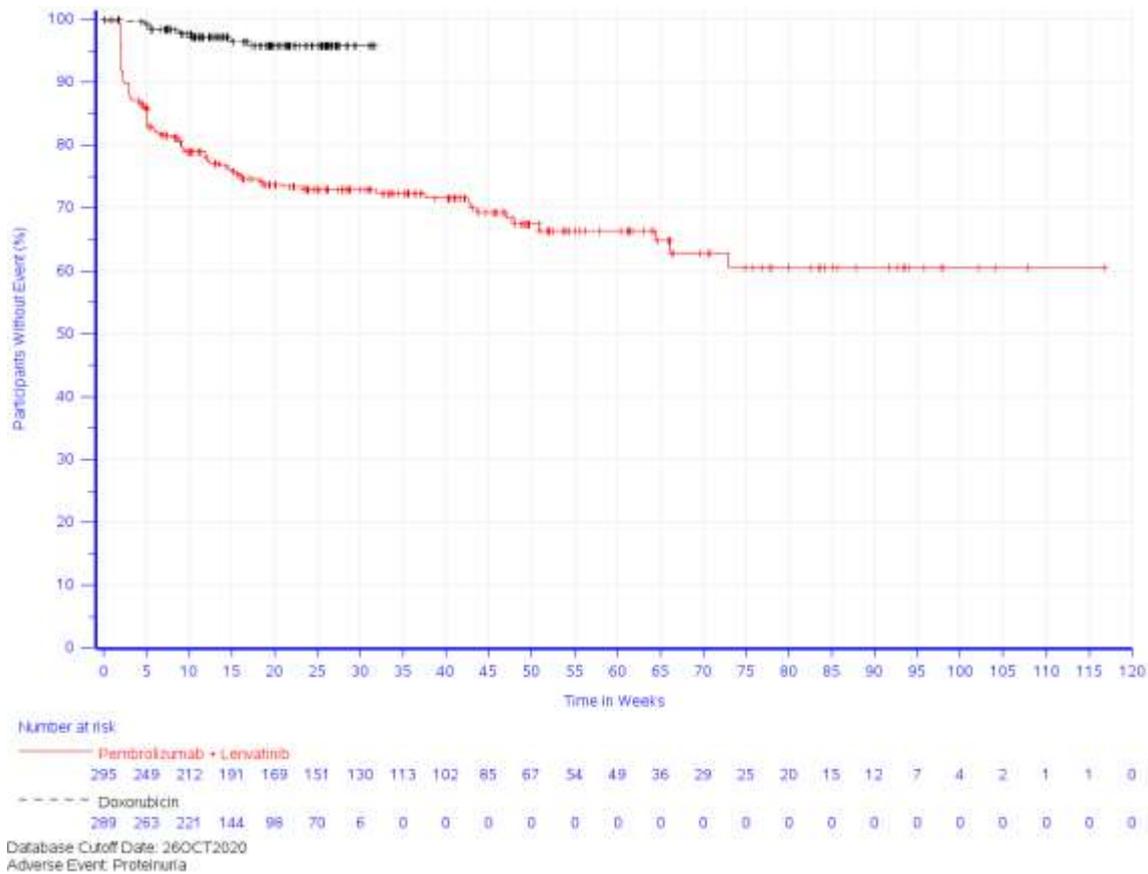


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

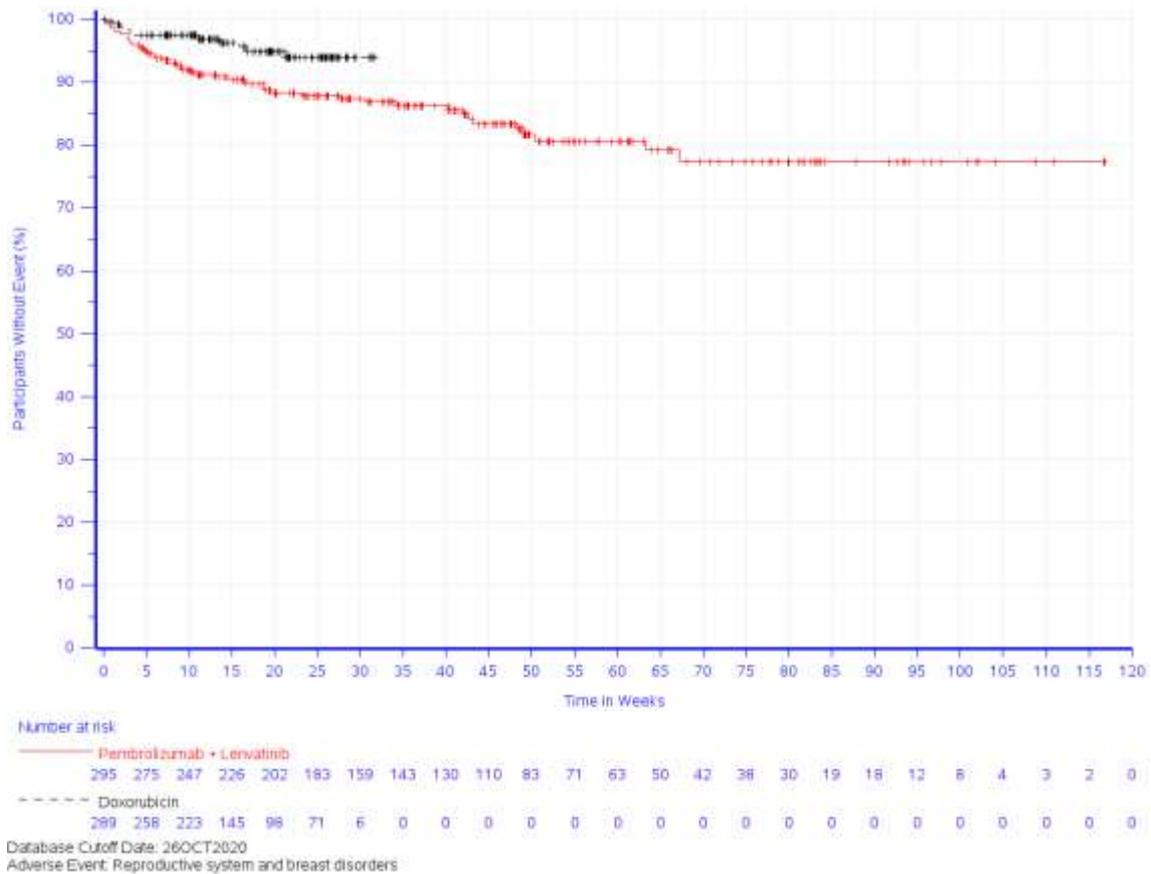


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

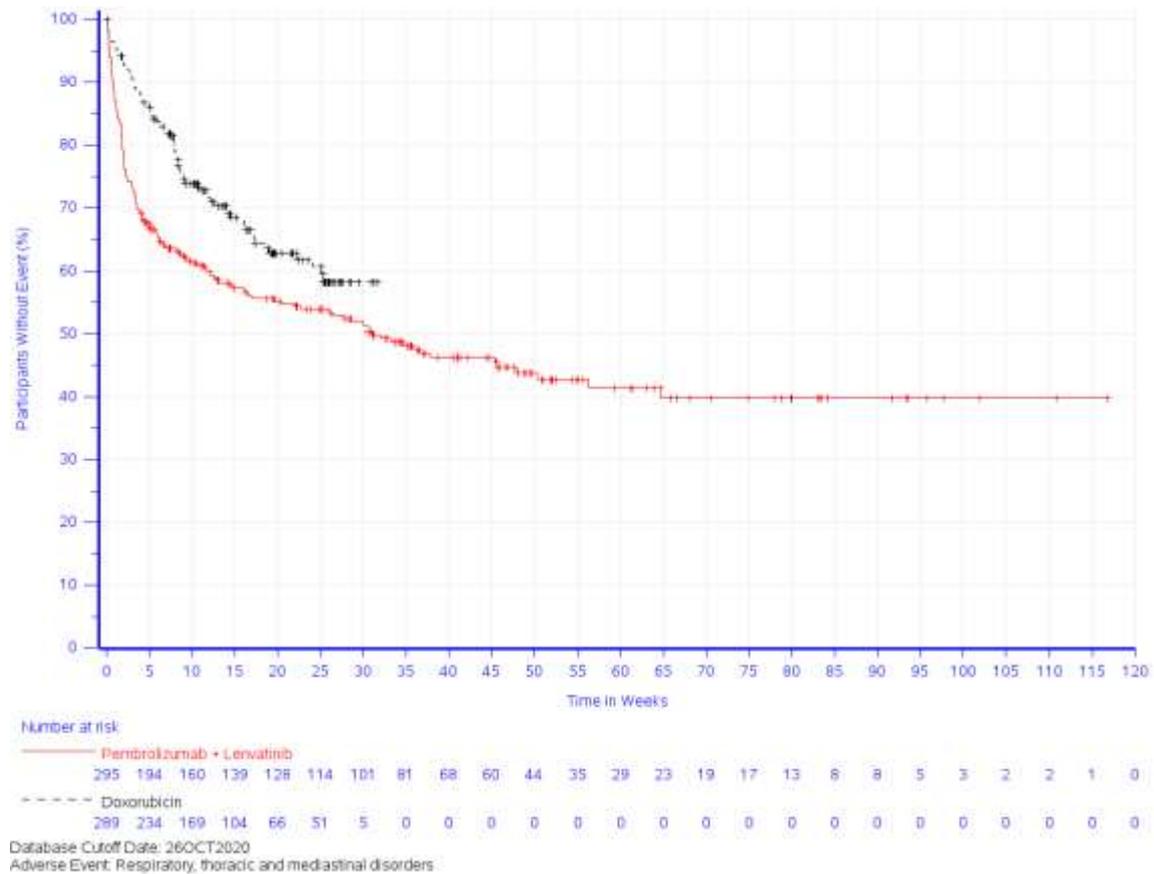


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

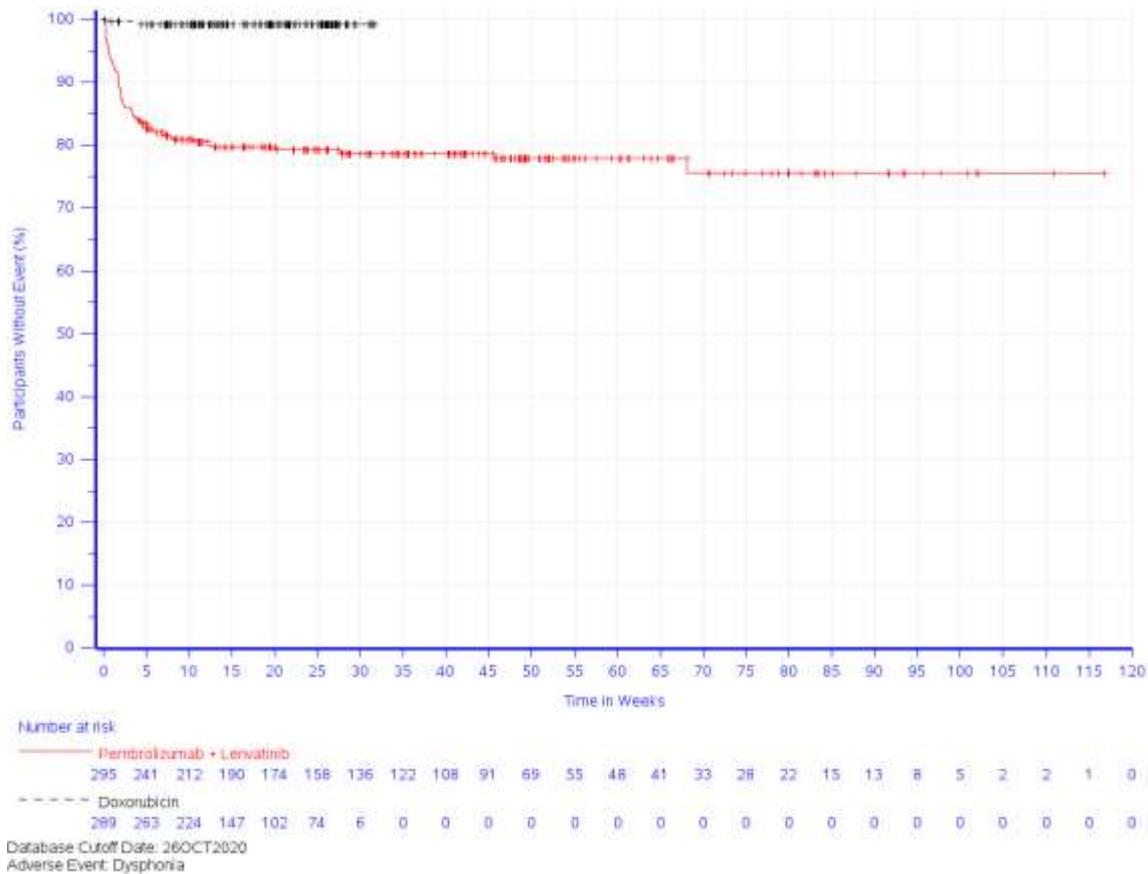


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

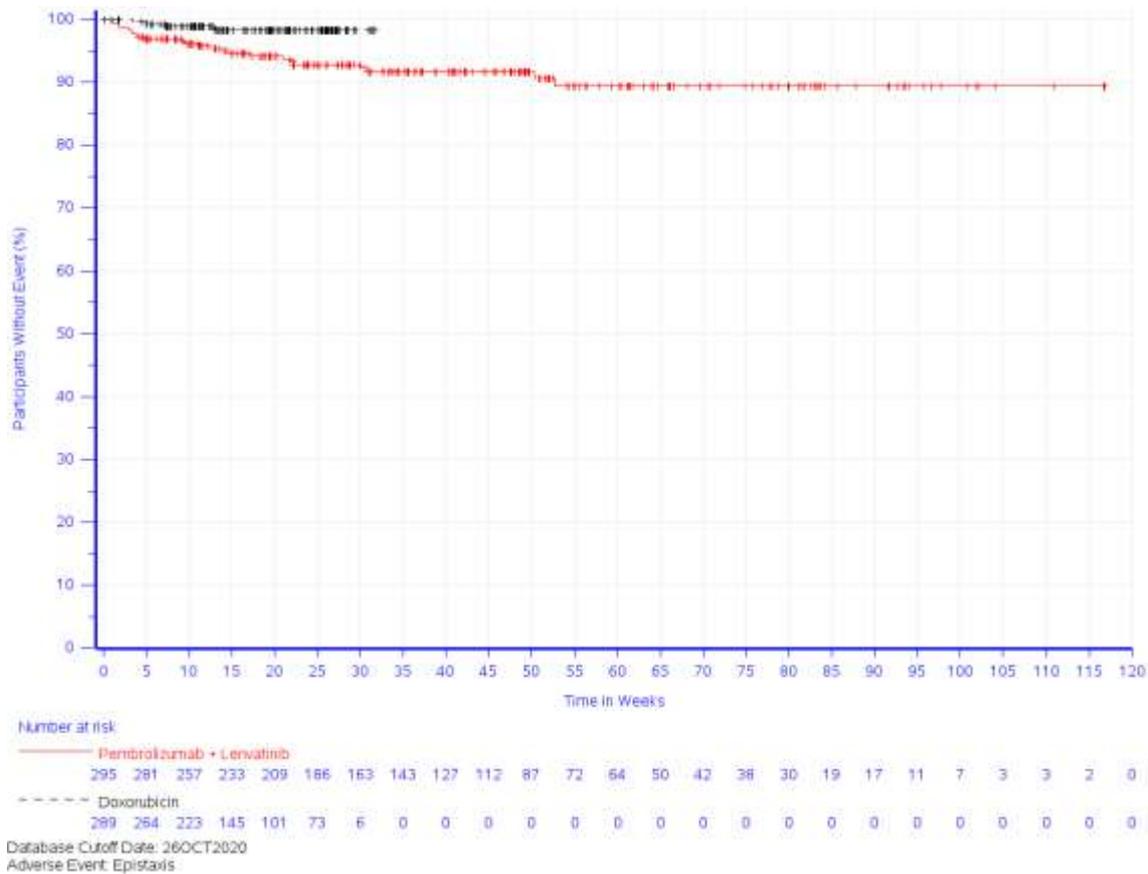


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

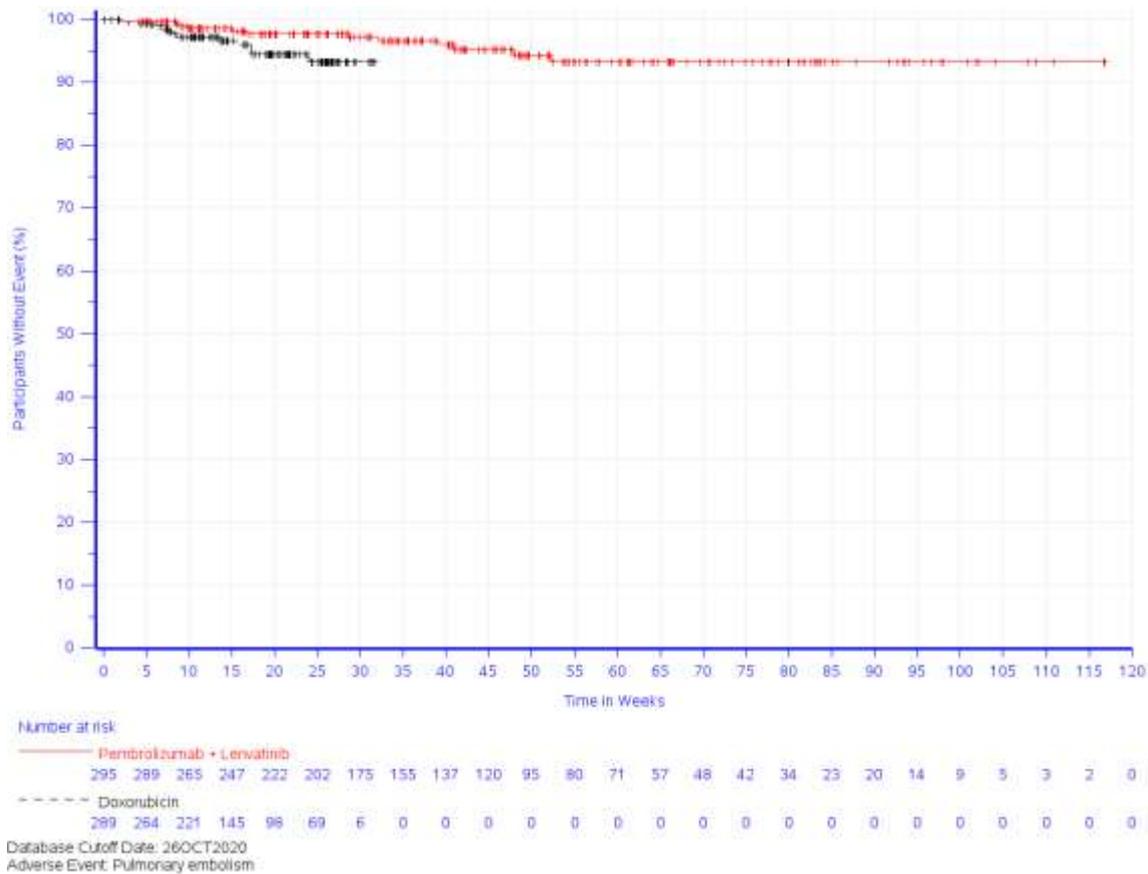


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lungenembolie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

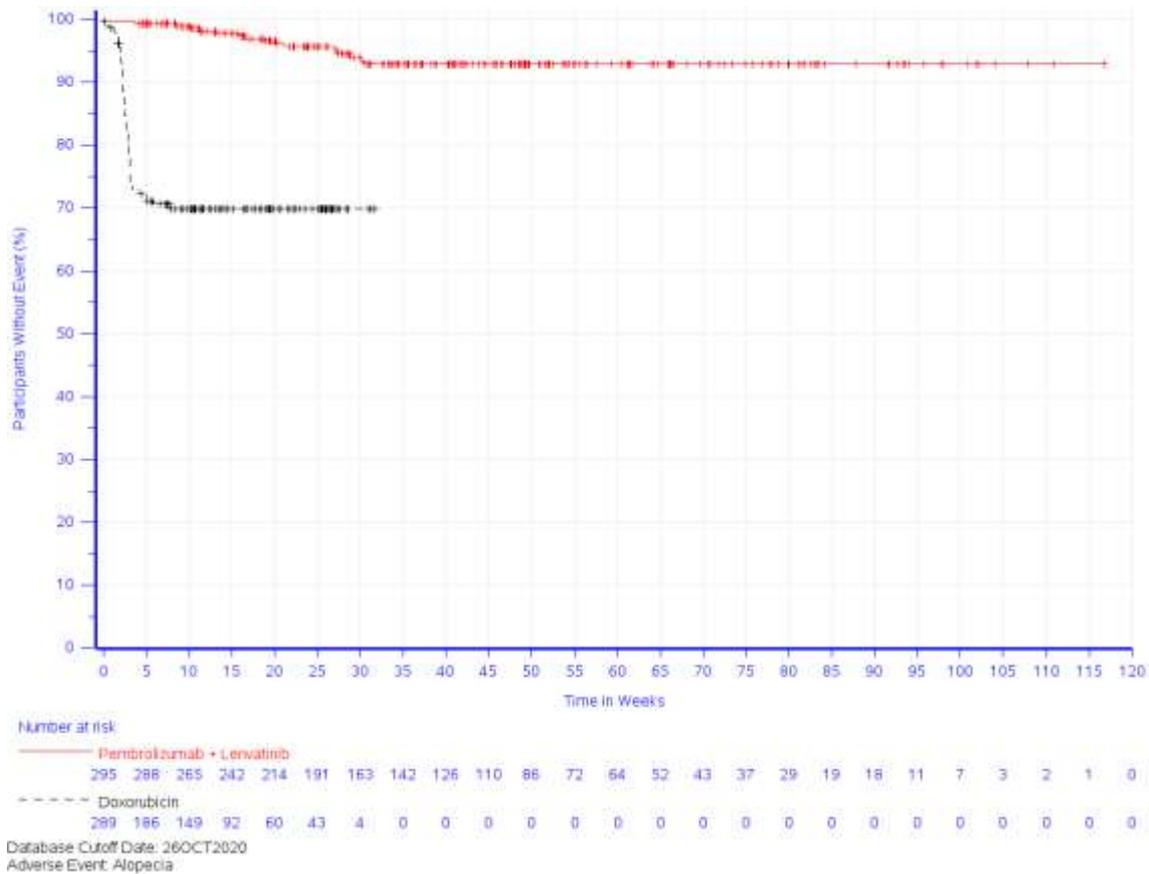


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alopezie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

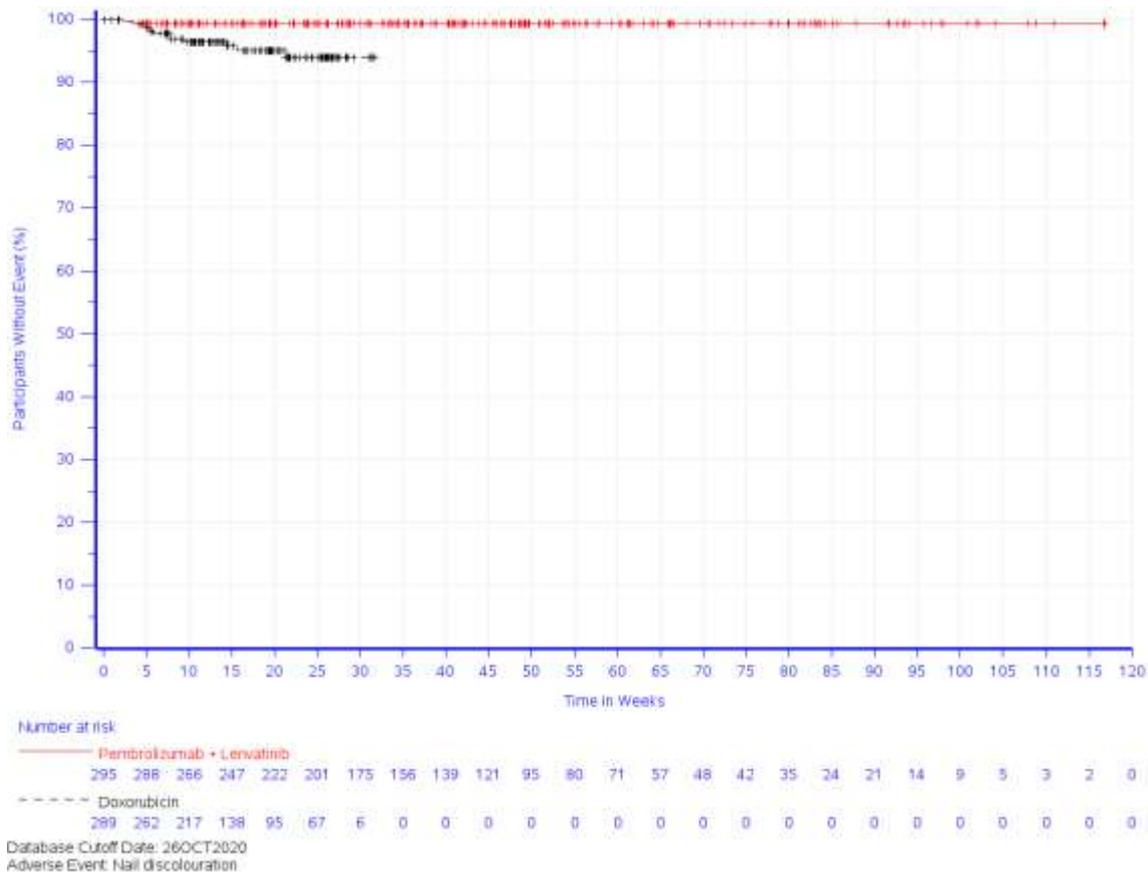


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nagelverfärbung“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

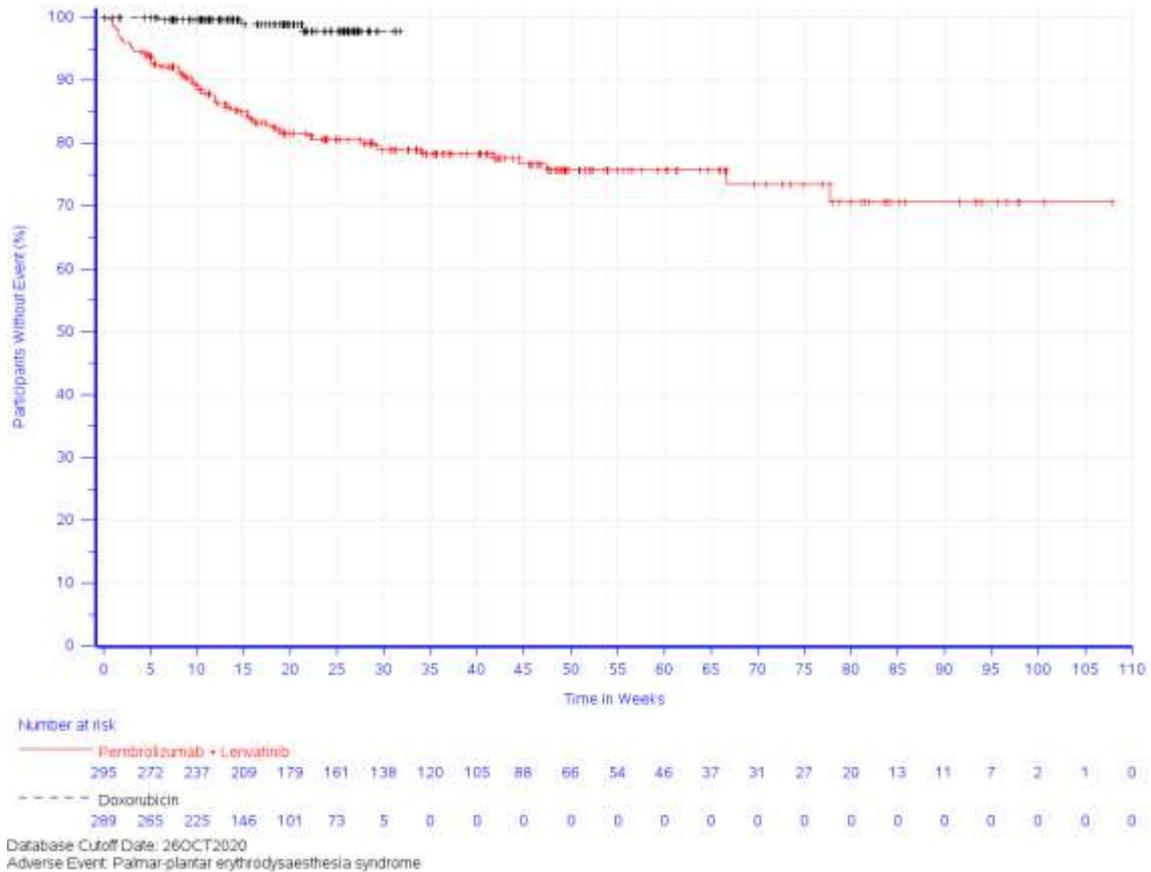


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Juckreiz“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

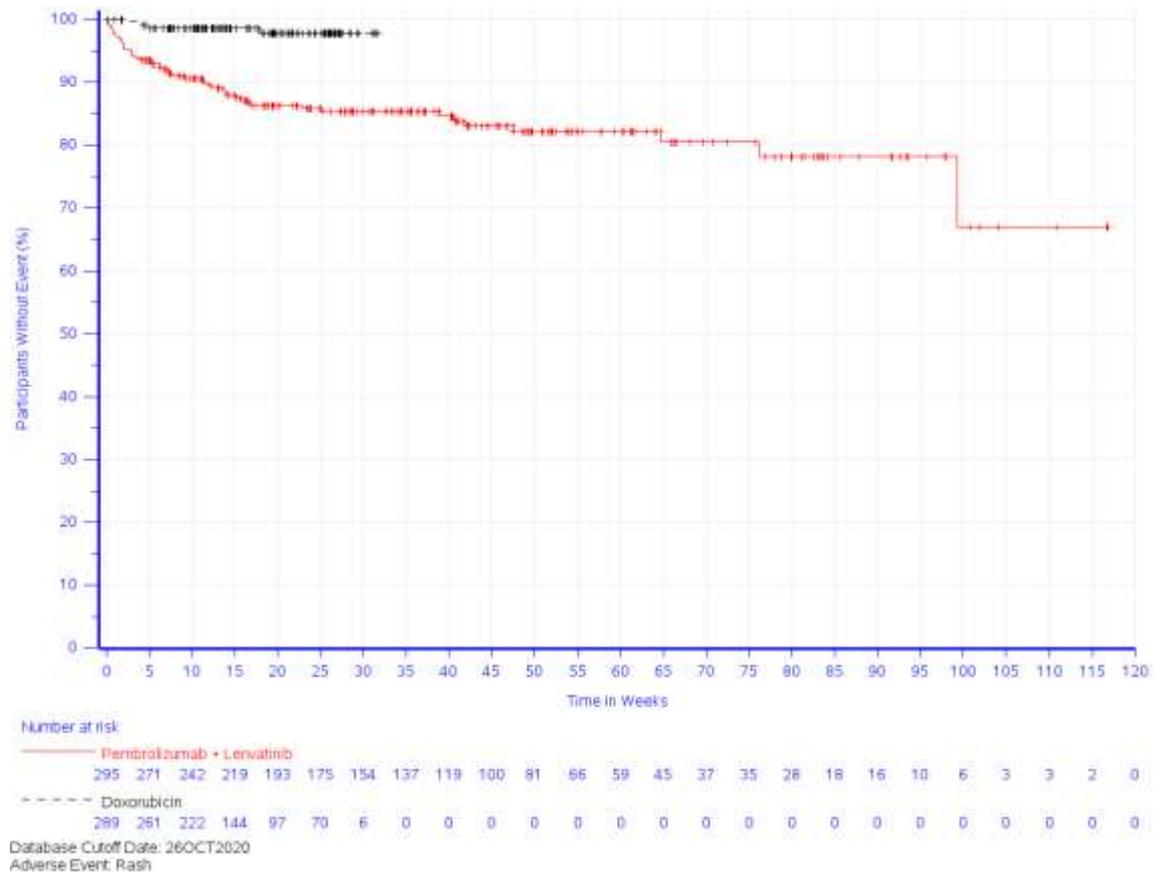


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

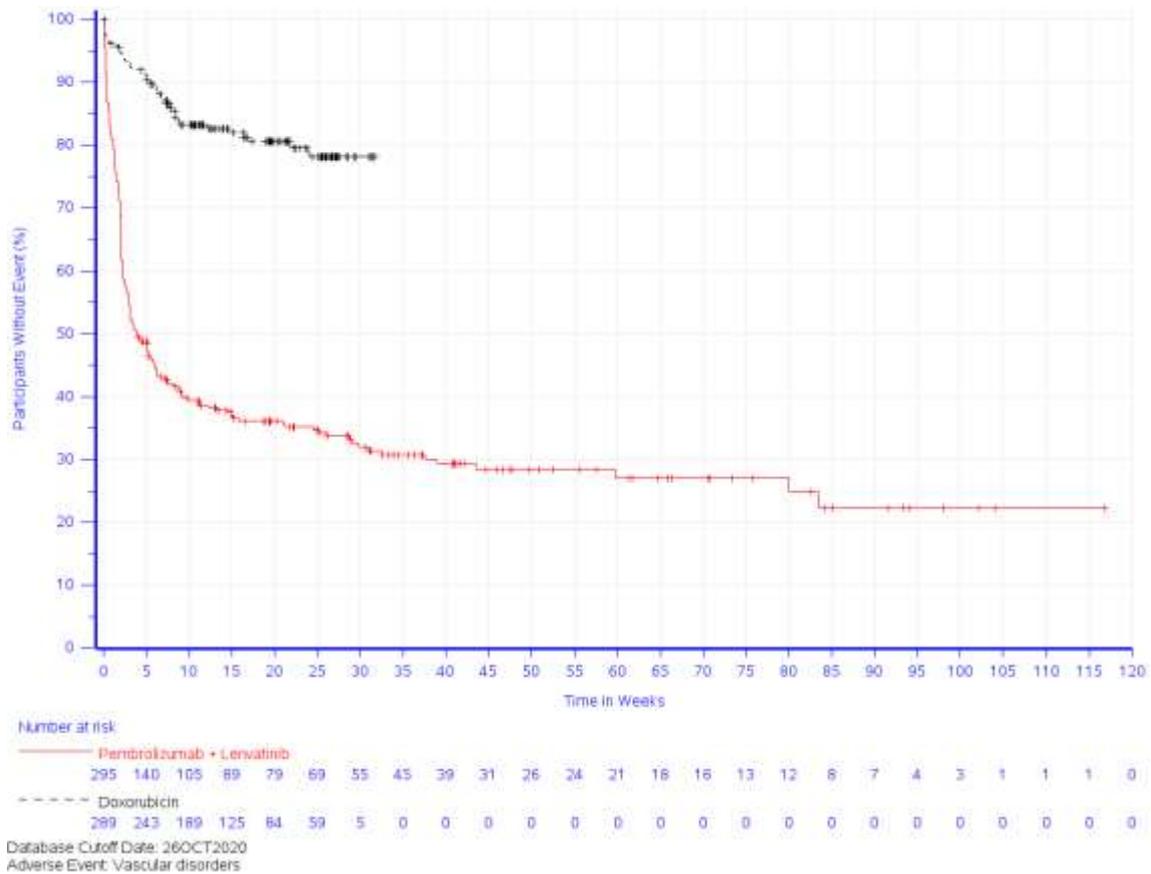


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

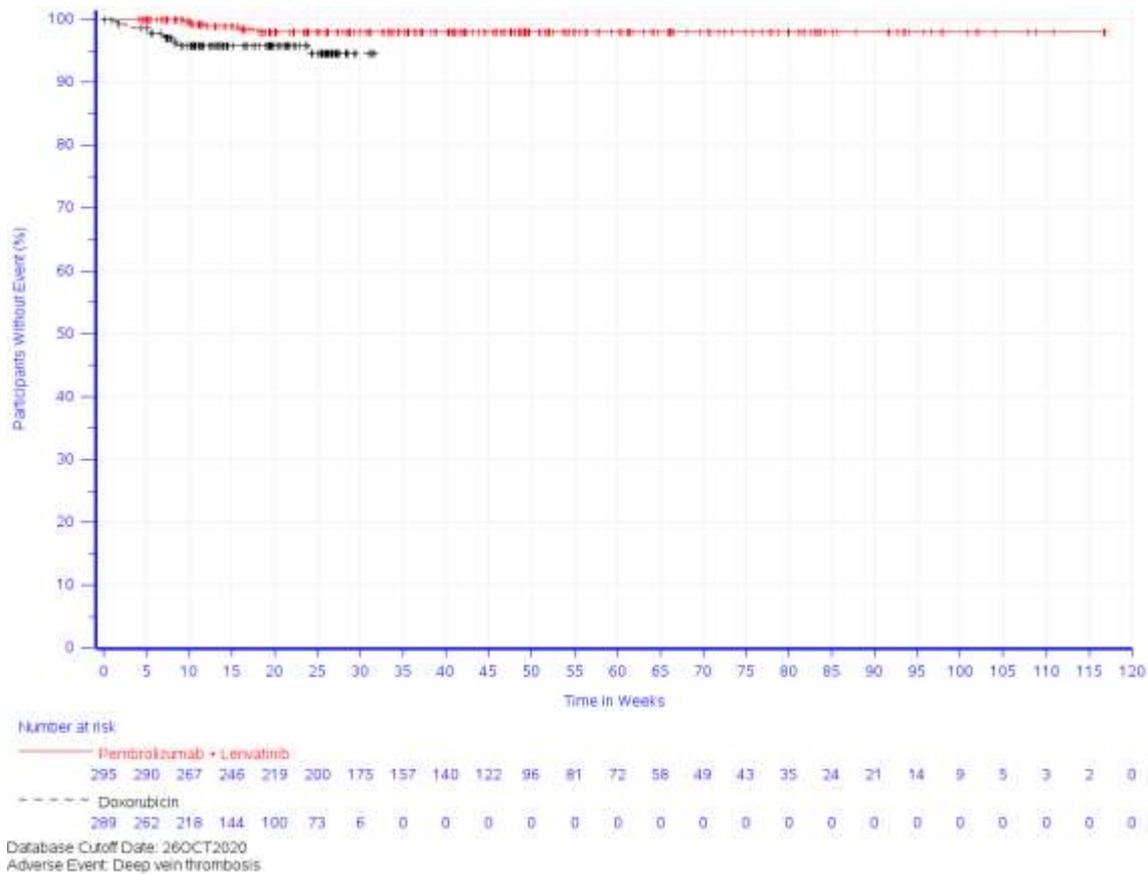


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Tiefe Venenthrombose“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

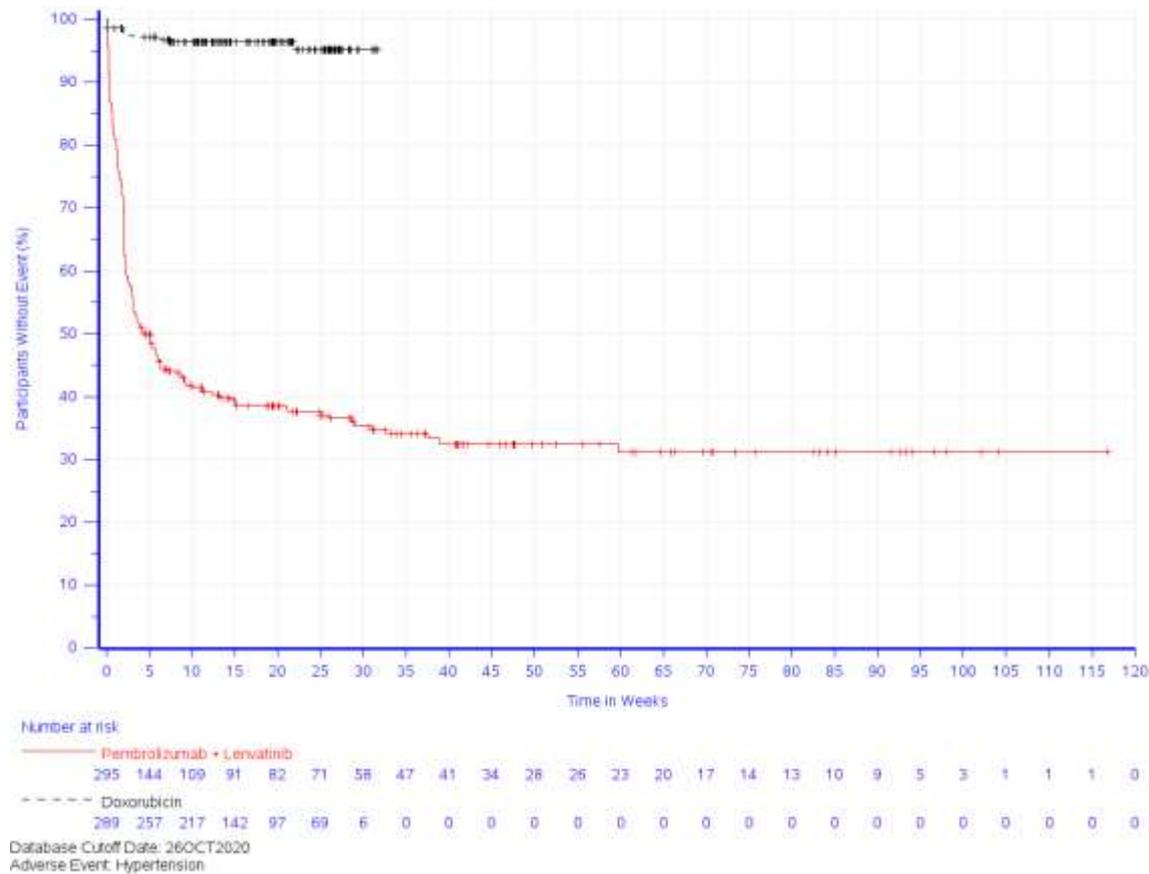


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	29 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,08; 0,45]

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,43]
Herzerkrankungen	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,20; 1,31]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,18; 3,82]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,48; 2,05]
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	9,64 [1,25; 74,49]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,95; 2,71]
Harnwegsinfektion	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,91 [1,14; 69,54]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [1,23; 7,58]
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,49; 3,07]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,43; 3,41]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,17; 1,18]
Gefäßerkrankungen	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,53 [1,30; 15,76]
Hypertonie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüferbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Die Darstellung der SUE nach SOC und PT bestätigen die Ergebnisse der SUE. Insgesamt sind die Ereignisse gleichermaßen verteilt, wobei zu erwartende, wirkstoffspezifische Unterschiede auftreten (Tabelle 4-53).

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

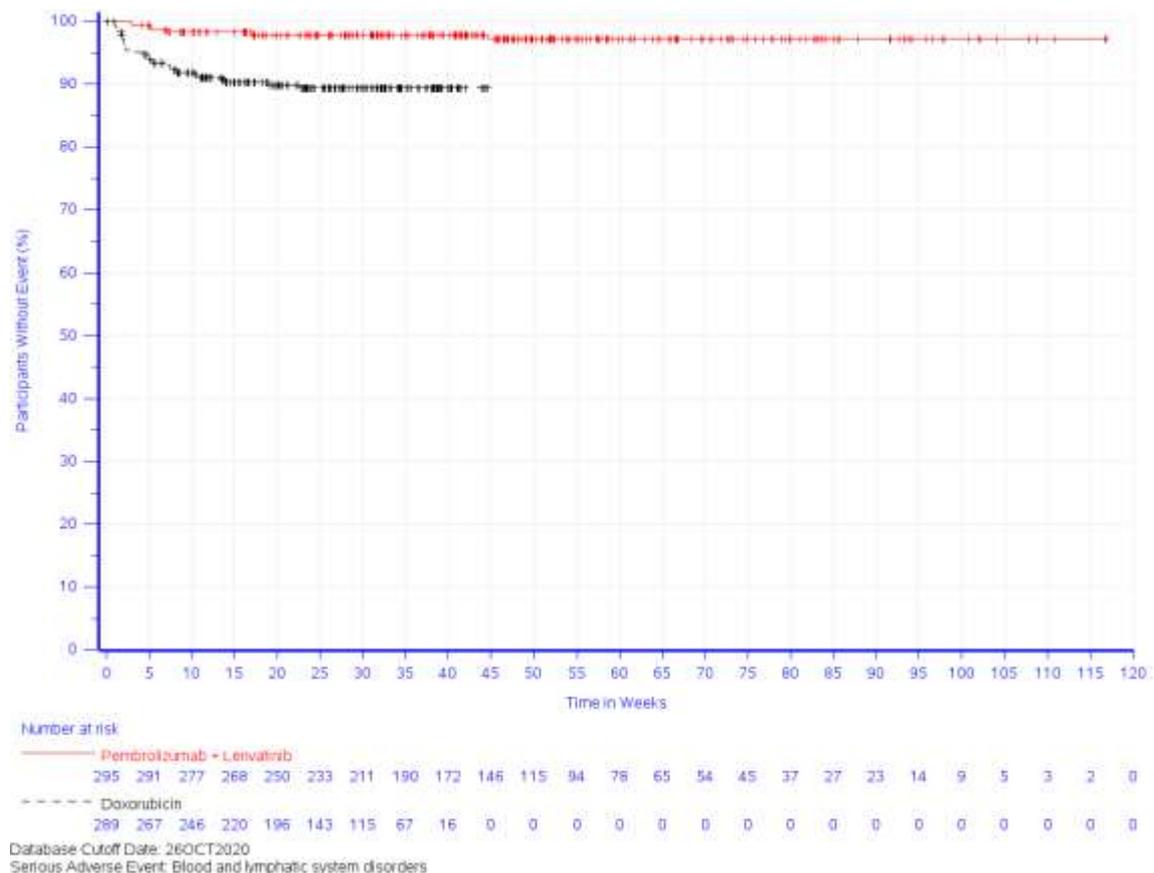


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

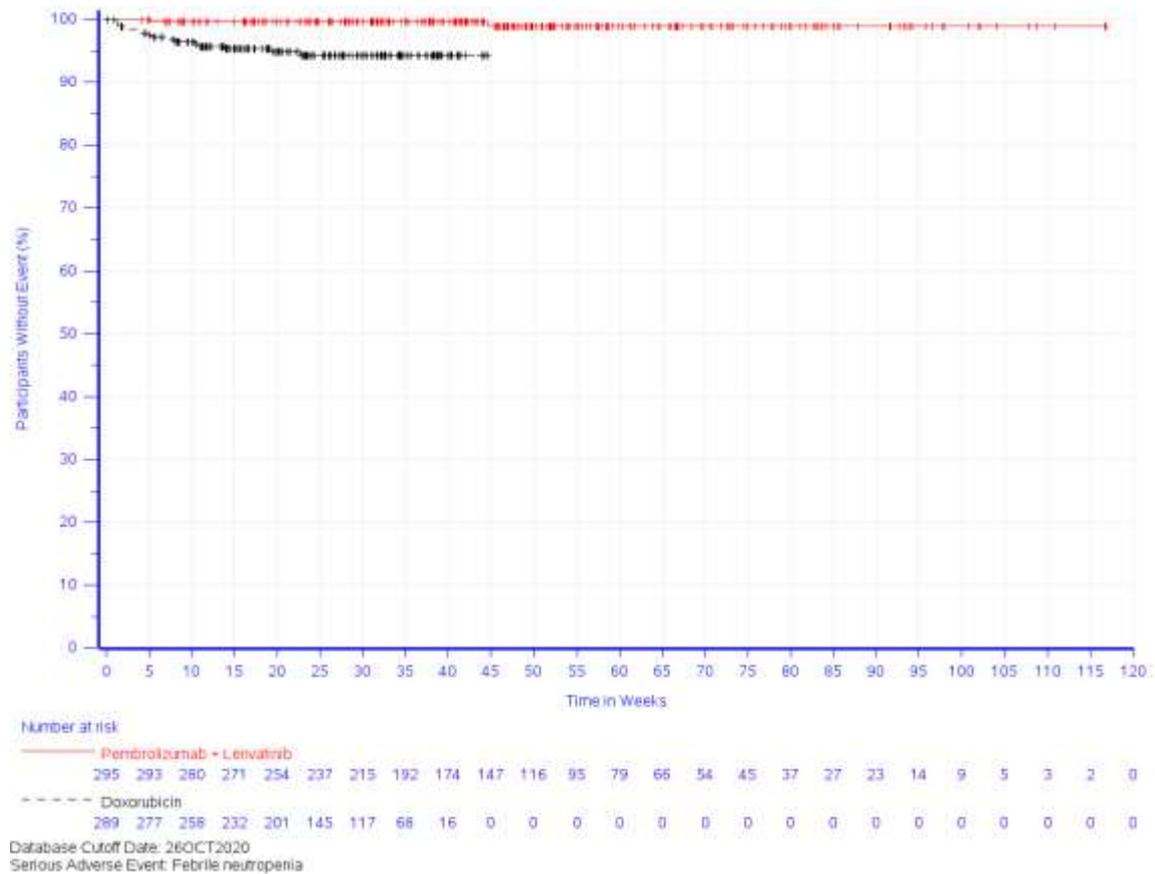


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

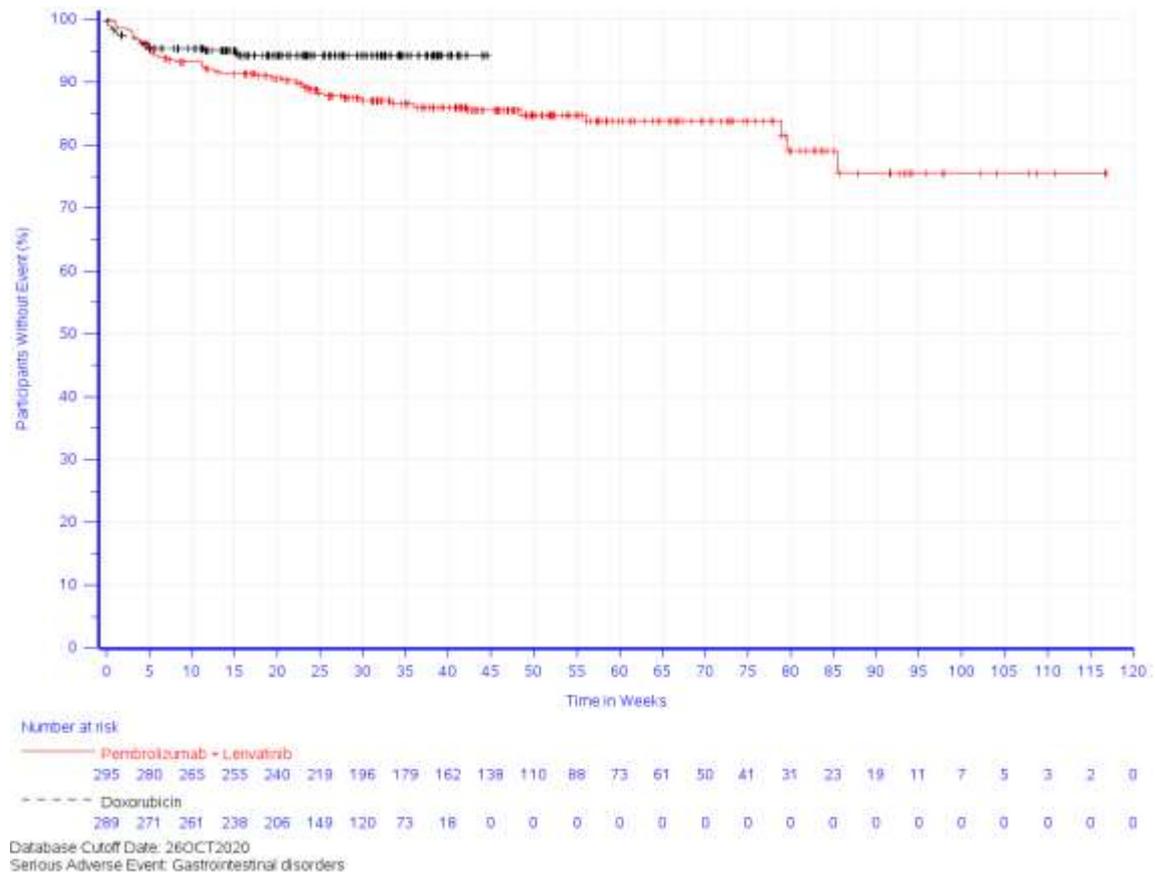


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

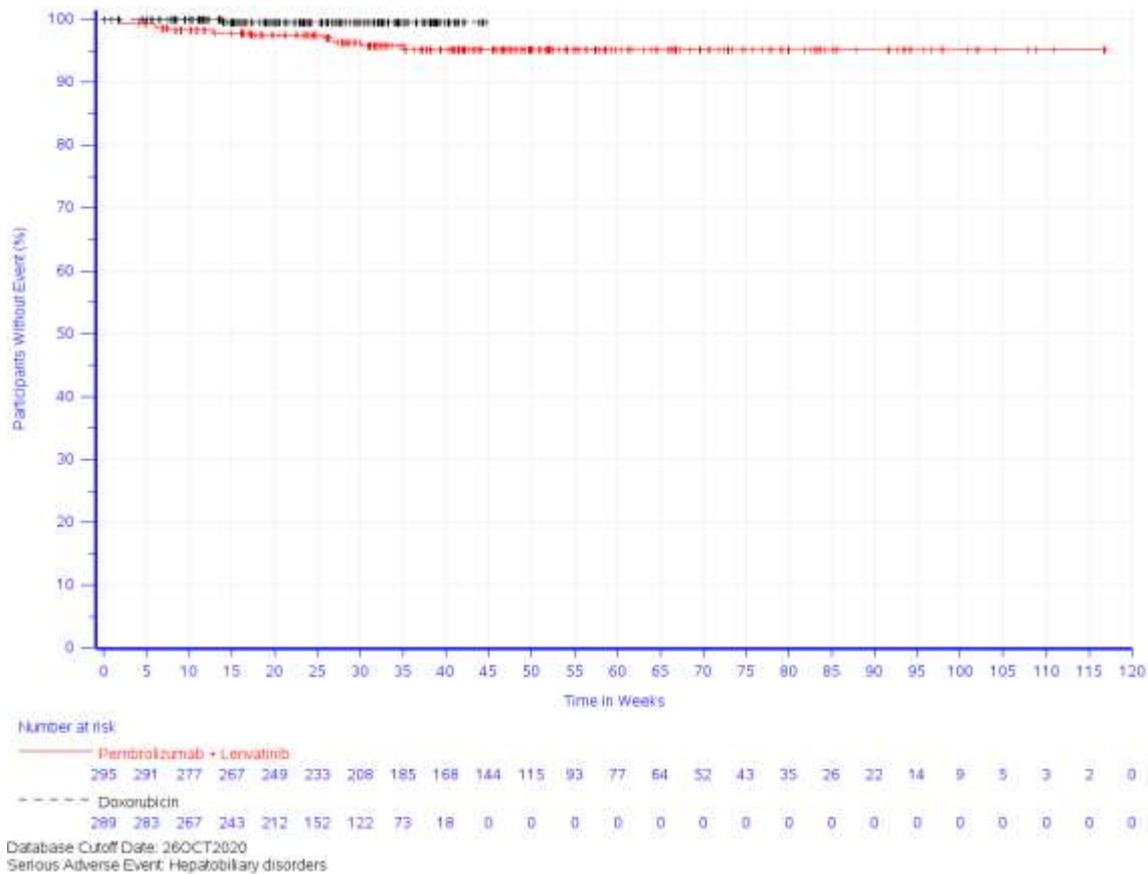


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

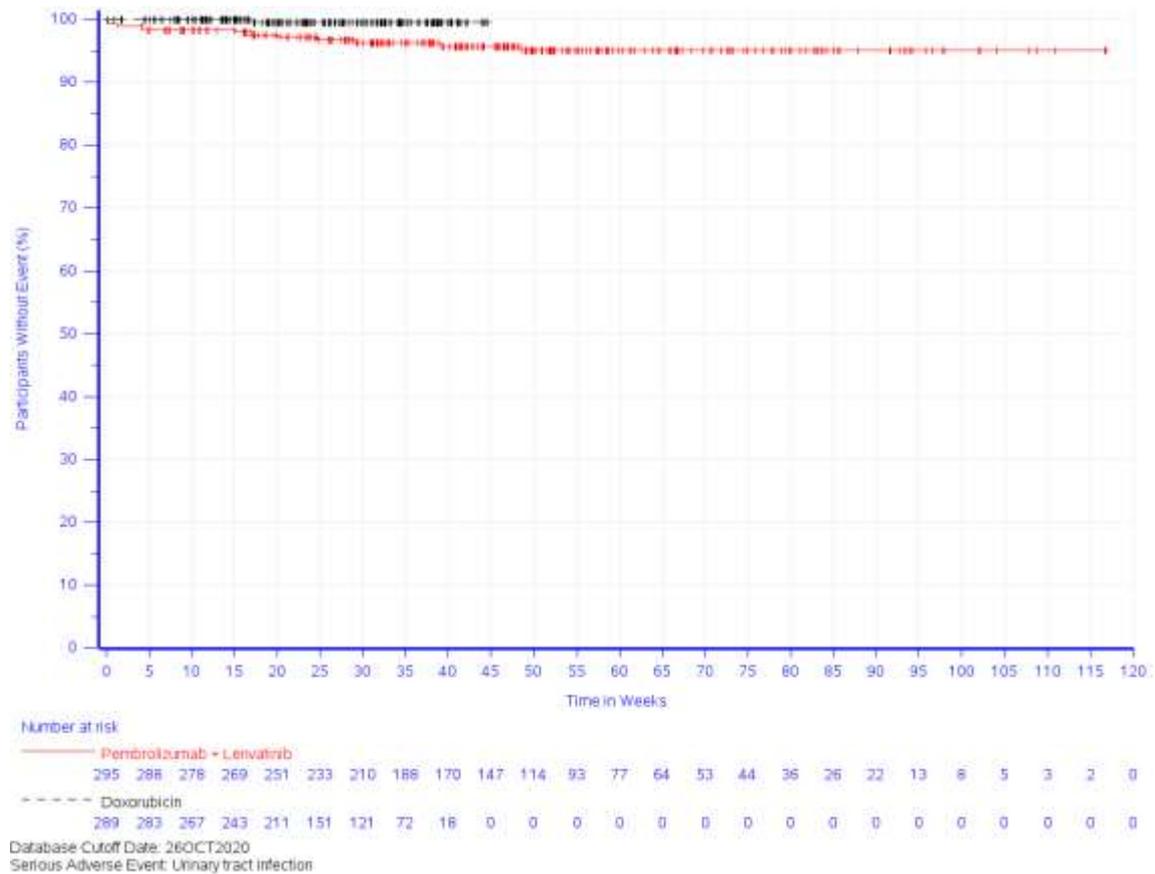


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

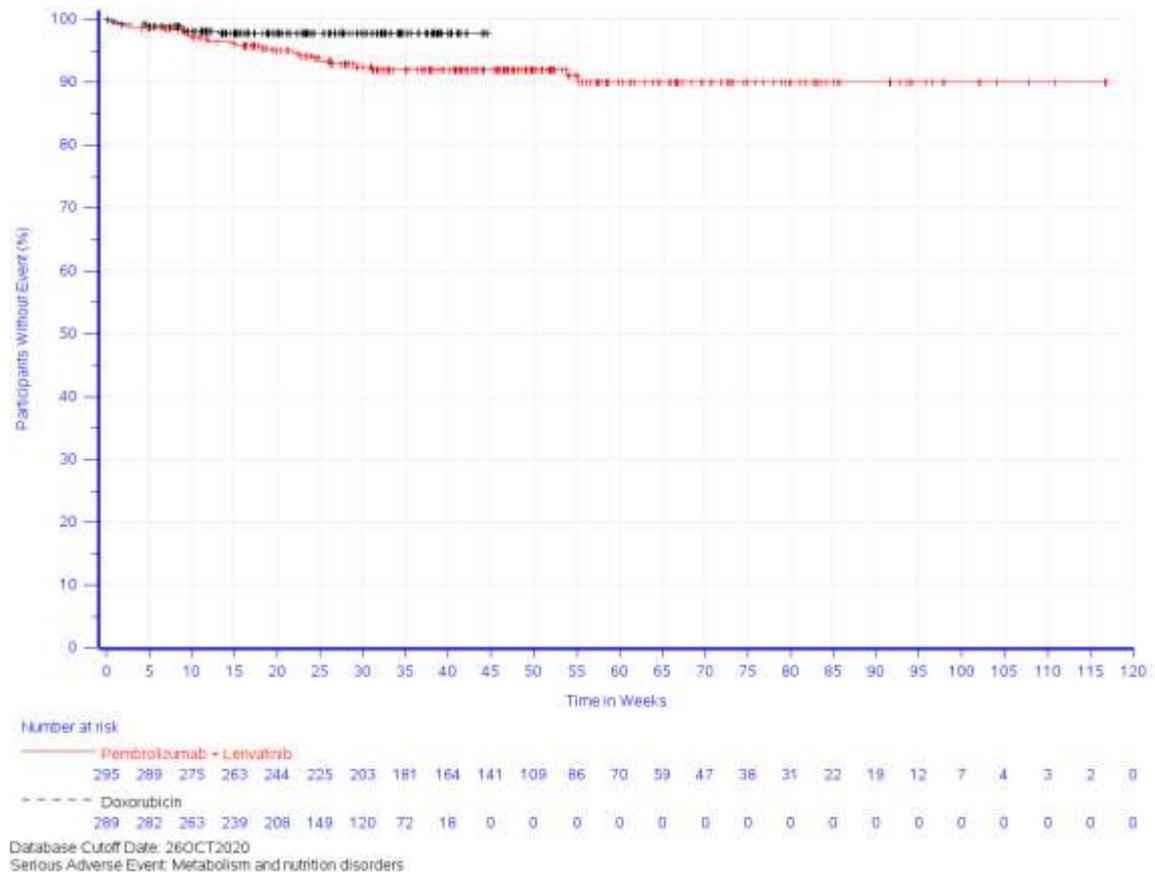


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

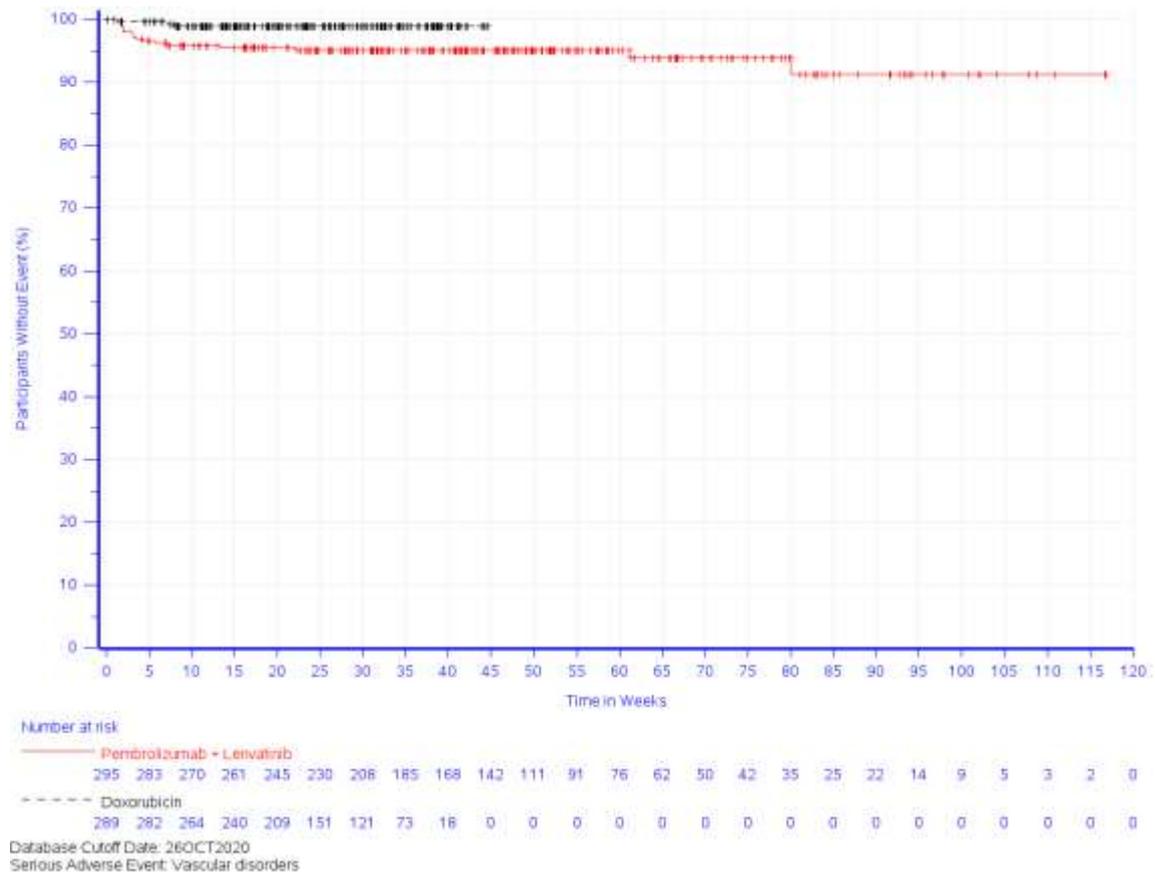


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	142 (49,1)	12,6 [6,3; -]	0,16 [0,11; 0,24]
Anämie	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	49 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,17; 0,50]
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,01; 0,28]
Leukopenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]
Neutropenie	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	96 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,02; 0,11]
Herzerkrankungen	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [30,1; -]	0,17 [0,06; 0,53]
Endokrine Erkrankungen	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74 (25,1)	Nicht erreicht [83,4; -]	33 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,80; 1,93]
Diarrhö	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,43; 4,11]
Übelkeit	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,49; 4,46]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	36 (12,5)	Nicht erreicht [31,0; -]	0,84 [0,53; 1,34]
Asthenie	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,25; 1,31]
Erschöpfung	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [31,0; -]	0,93 [0,41; 2,09]
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,82 [1,00; 60,92]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,78; 2,17]
Harnwegsinfektion	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [0,69; 9,28]

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

Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Untersuchungen	98 (33,2)	81,0 [58,1; -]	104 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,33; 0,61]
Alaninaminotransferase erhöht	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,55; 8,00]
Amylase erhöht	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [0,65; 14,53]
Aspartataminotransferase erhöht	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,41 [0,73; 15,94]
Lipase erhöht	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,59; 5,09]
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,15; 1,03]
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	75 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,02; 0,13]
Gewicht erniedrigt	33 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	10,16 [1,34; 76,81]
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	37 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,04; 0,29]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (26,1)	Nicht erreicht [89,6; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,35; 3,60]
Appetit vermindert	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	8,42 [1,98; 35,90]
Hypokaliämie	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,66; 4,63]
Hyponatriämie	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,45 [0,98; 12,20]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,30 [1,11; 9,85]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,97 [0,94; 4,12]
Akute Nierenschädigung	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,44; 6,72]
Proteinurie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	11,07 [1,44; 84,87]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,21; 0,96]
Lungenembolie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,13; 1,07]

Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [1,17; 22,62]
Gefäßerkrankungen	115 (39,0)	Nicht erreicht [59,7; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	9,74 [5,36; 17,71]
Hypertonie	110 (37,3)	Nicht erreicht [68,3; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	16,00 [7,44; 34,44]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Die Darstellung der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT bestätigen die Ergebnisse der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Insgesamt sind die Ereignisse gleichermaßen verteilt, wobei zu erwartende, wirkstoffspezifische Unterschiede auftreten (Tabelle 4-54).

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

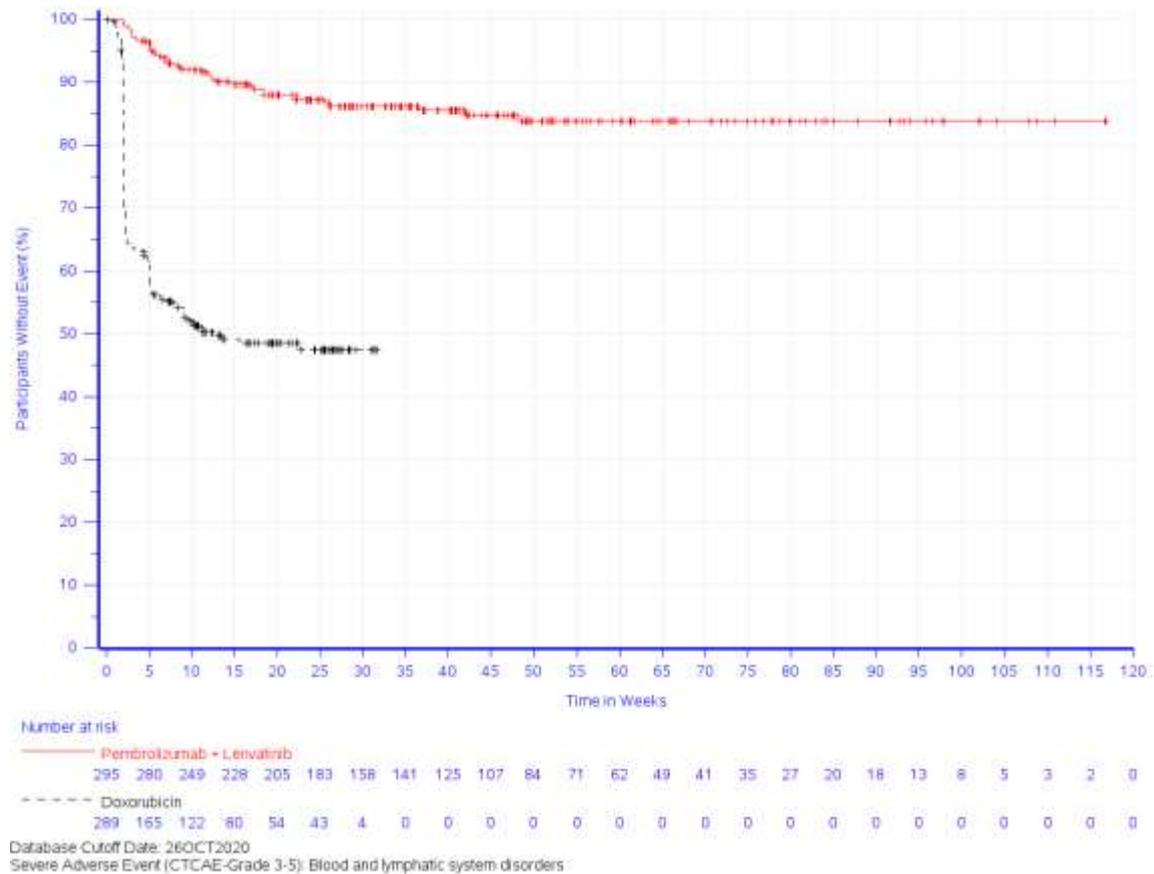


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

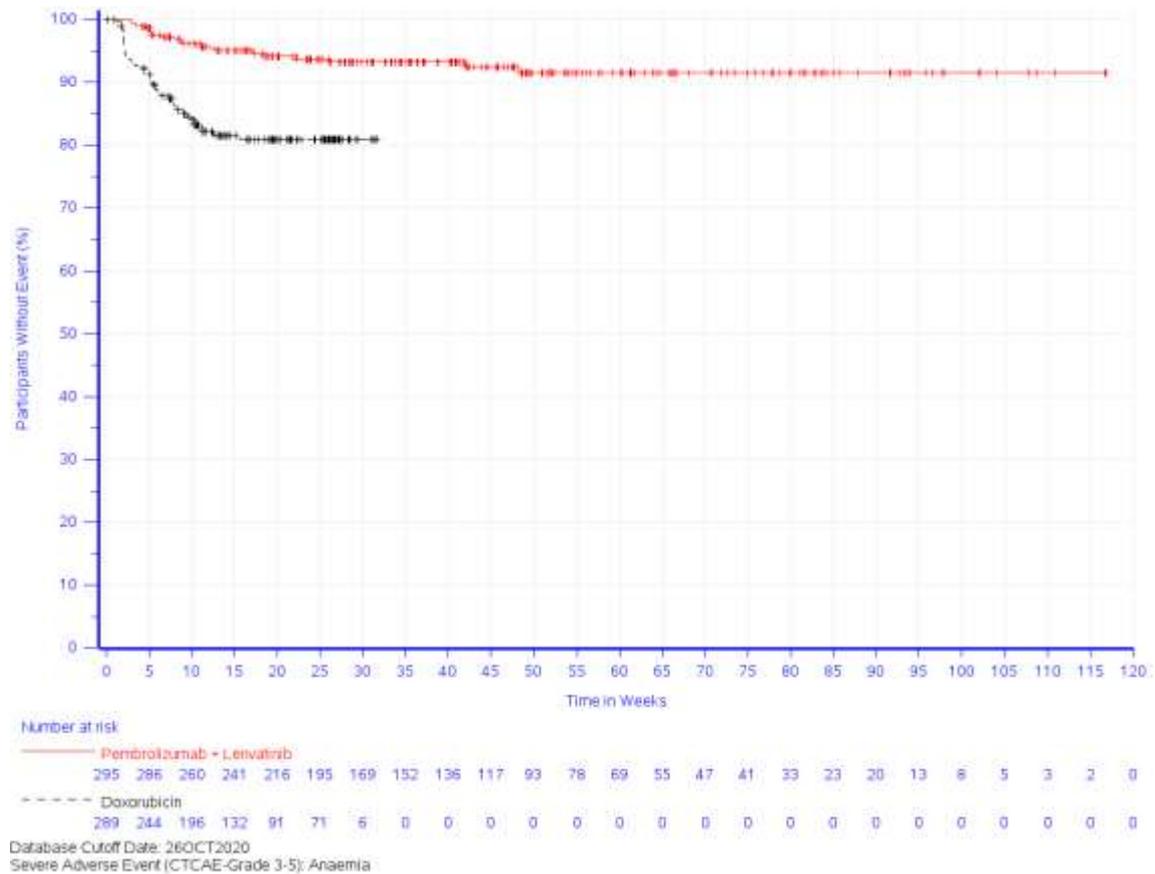


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

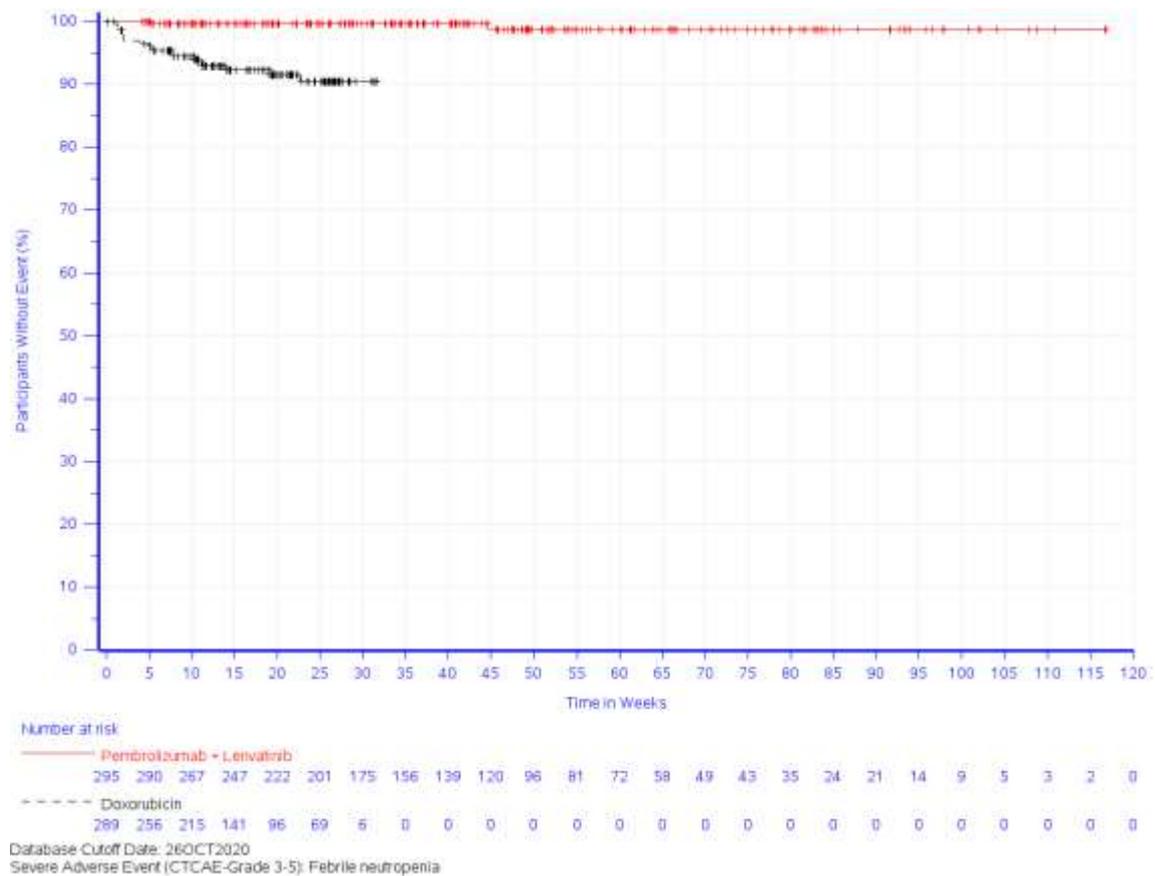


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Febrile Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

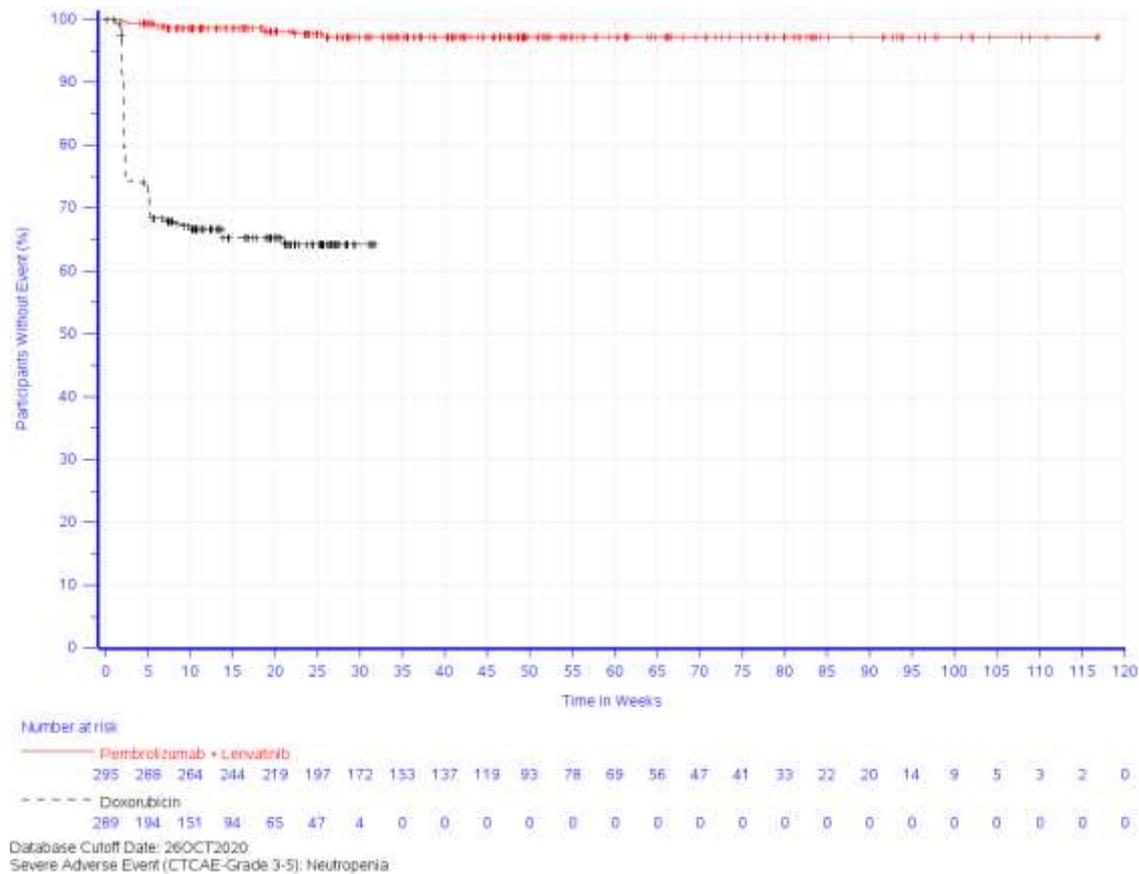


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

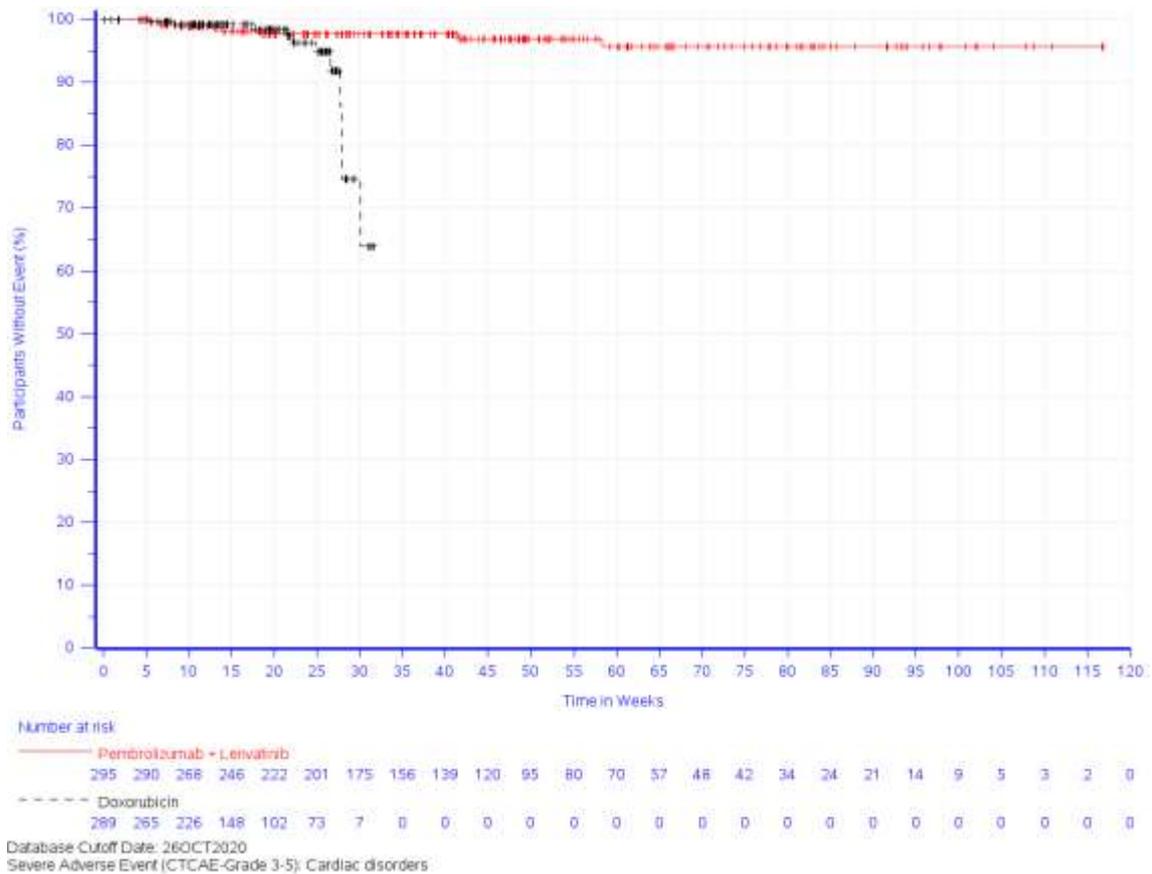


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

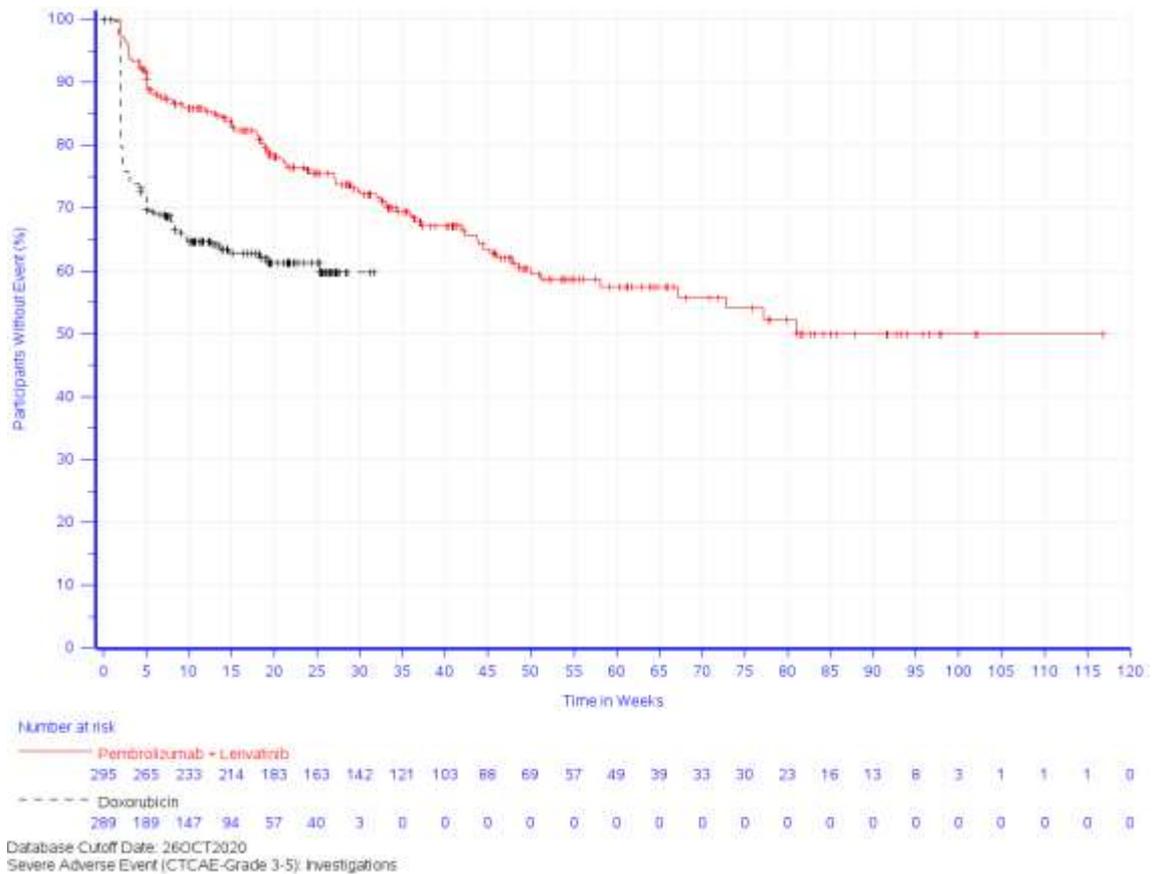


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

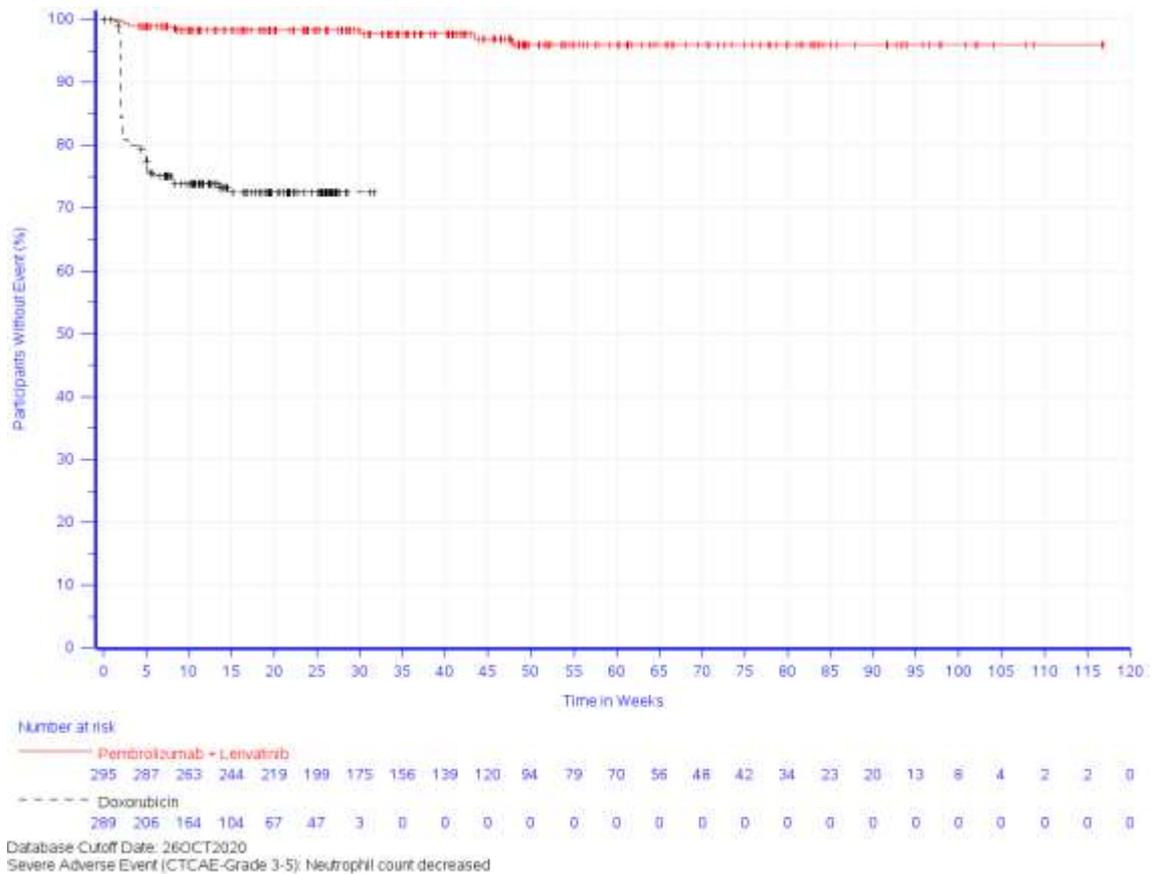


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

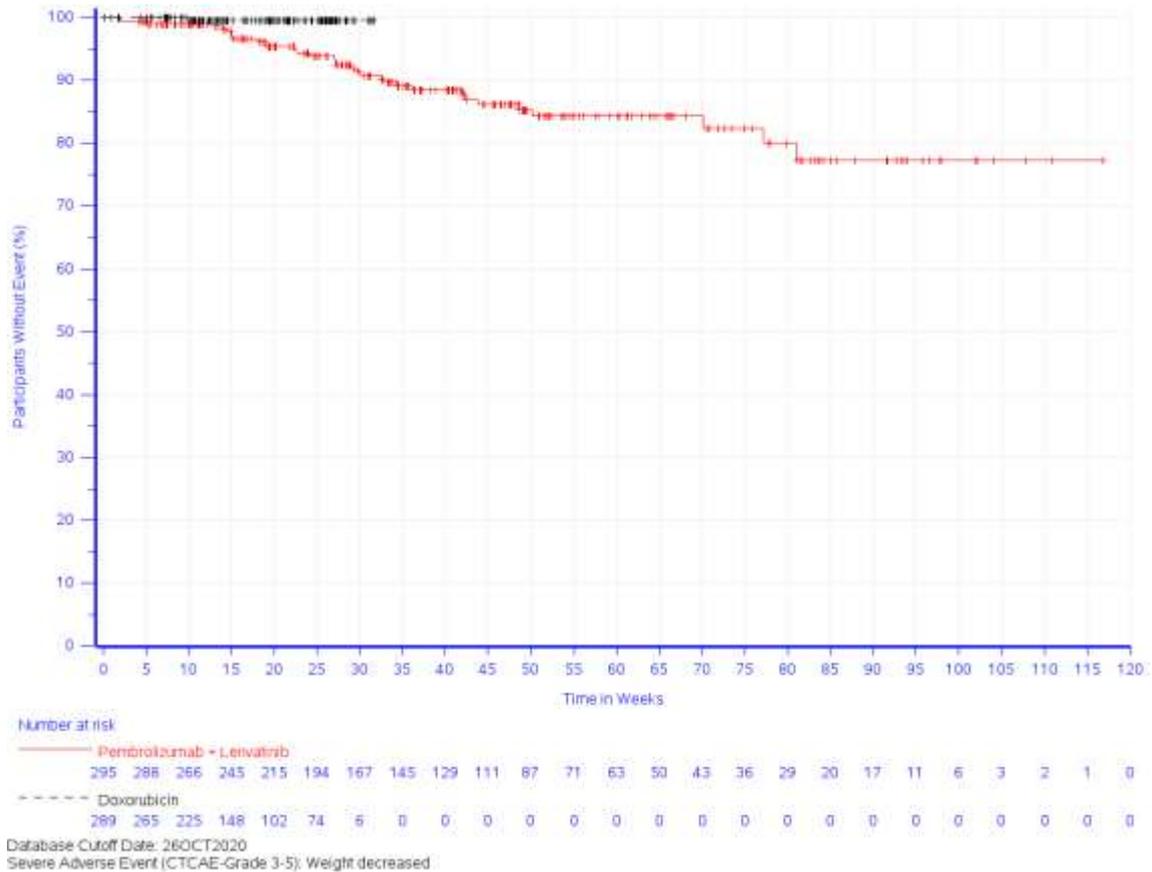


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

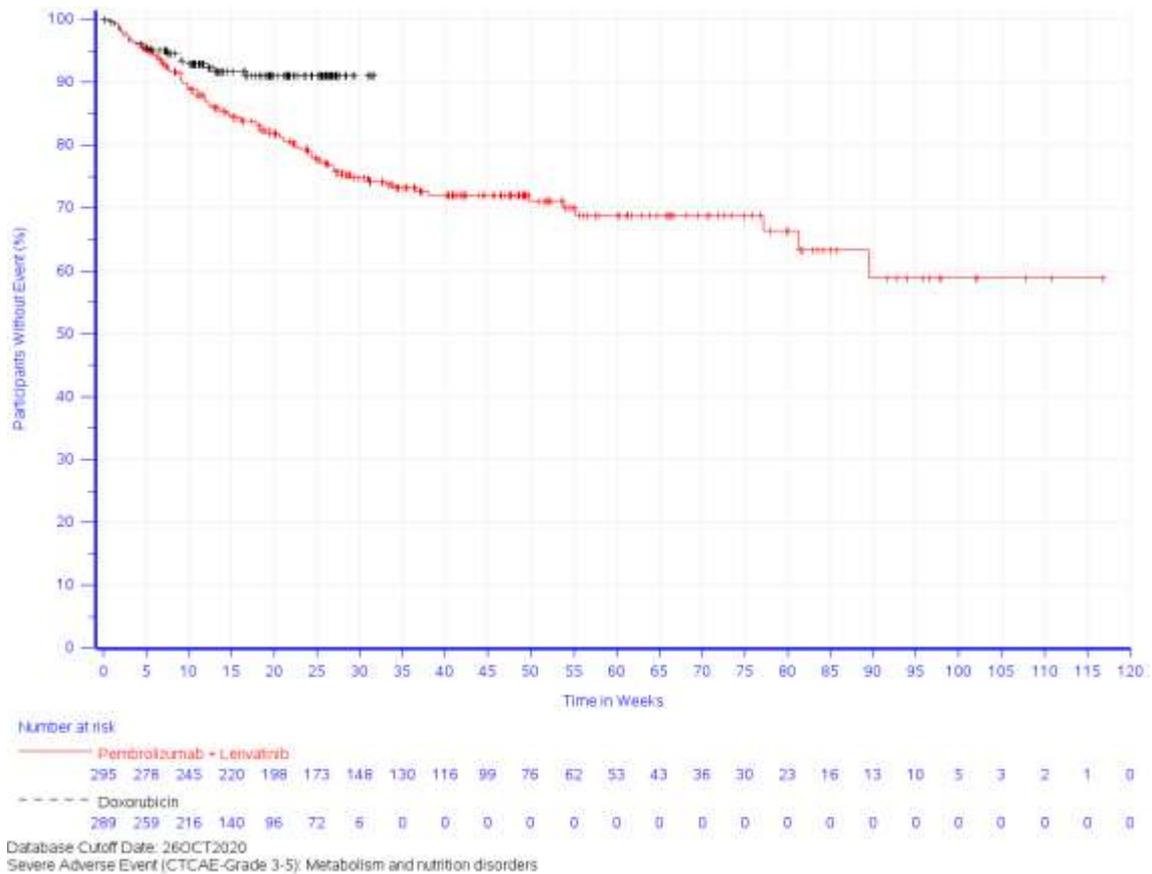


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

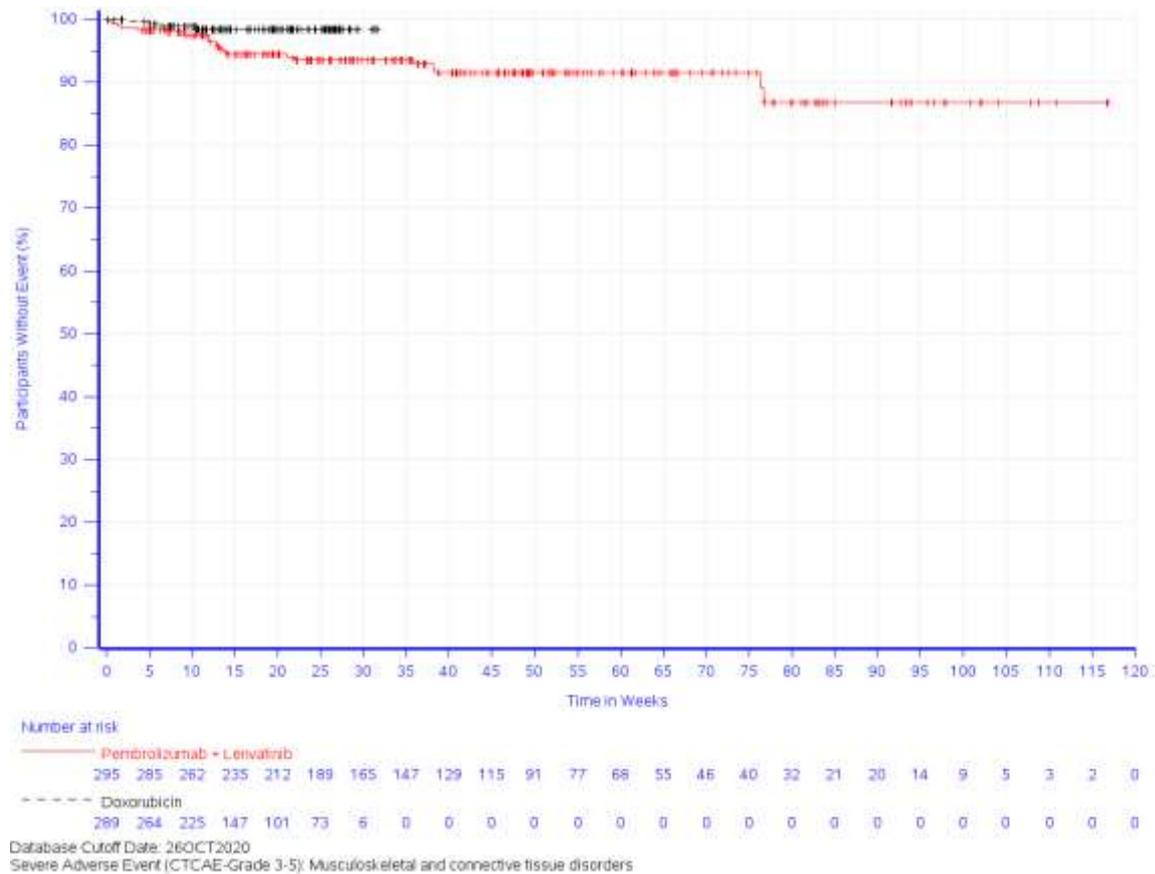


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

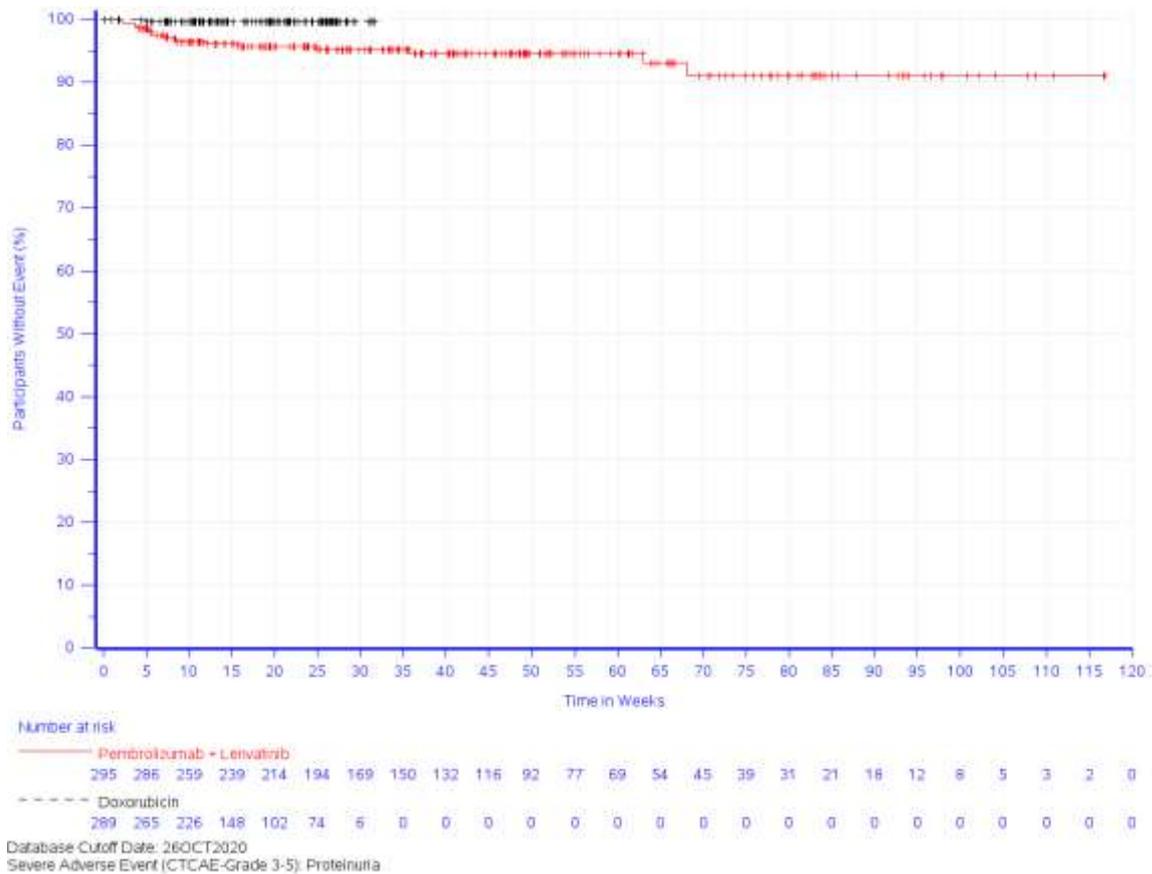


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)



Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

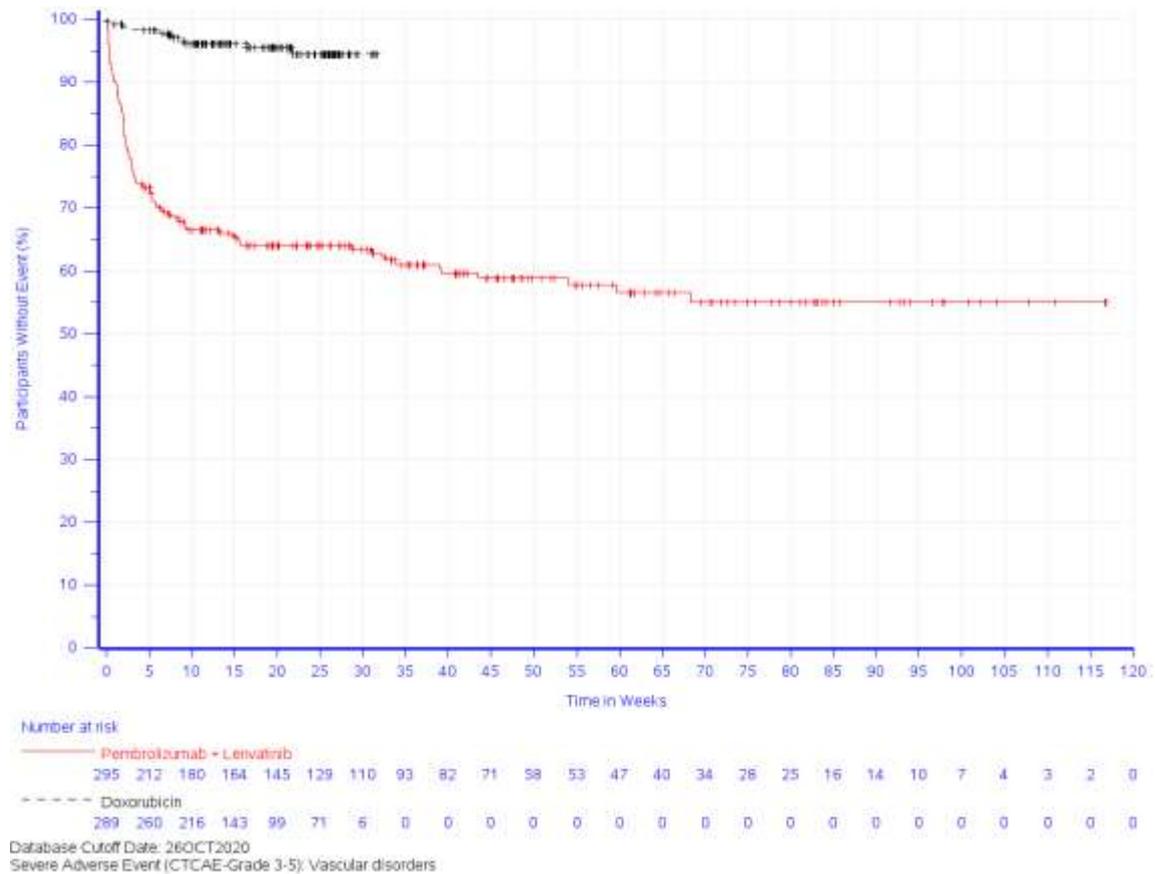


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

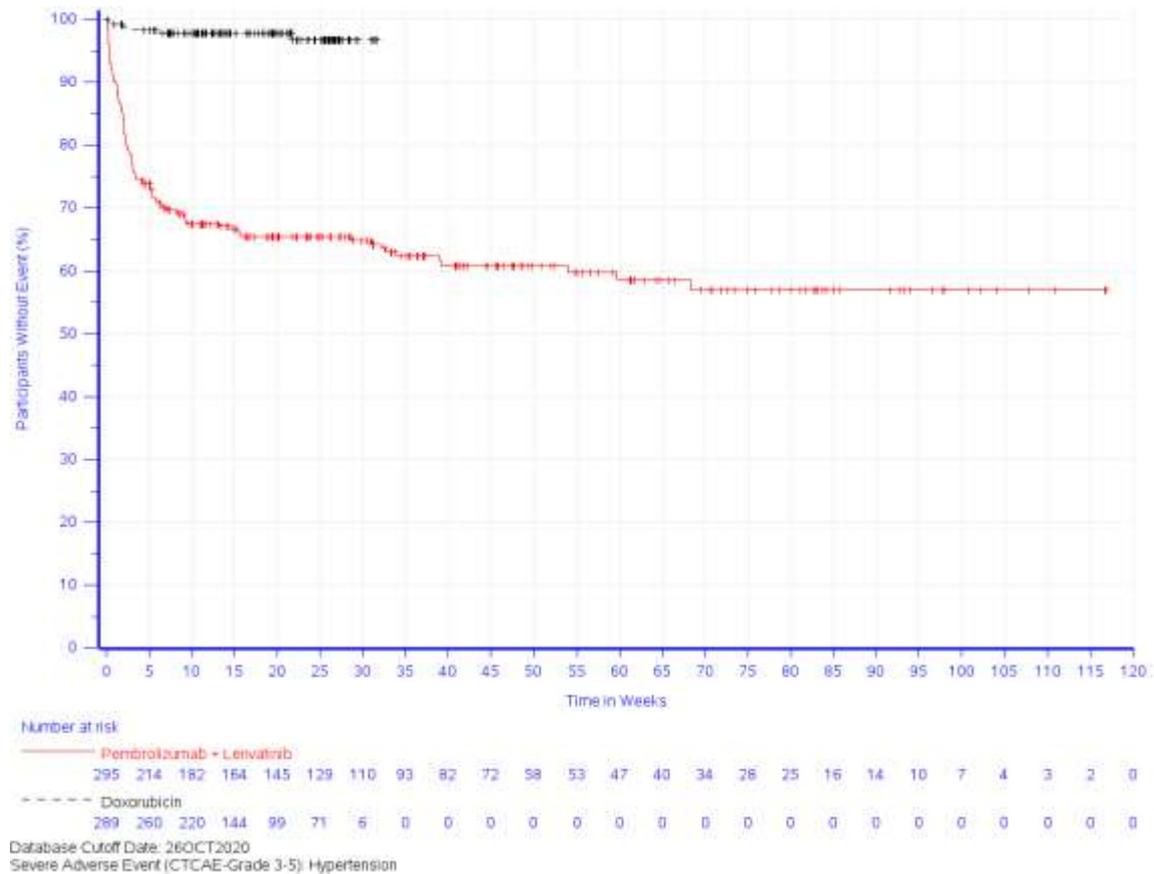


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zum Auftreten des ersten Unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	96 (32,5)	25 (8,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,0)	1 (0,3)
Anämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombotische Mikroangiopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	4 (1,4)	5 (1,7)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Kardiotoxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinustachykardie	0 (0,0)	1 (0,3)
Toxische Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Kammerflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,7)	0 (0,0)
Iridozyklitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Makulaischämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Retinopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (8,1)	4 (1,4)
Abdominalschmerz	3 (1,0)	0 (0,0)
Aszites	1 (0,3)	1 (0,3)
Kolitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Kolonfistel	0 (0,0)	1 (0,3)
Diarrhö	5 (1,7)	1 (0,3)
Dyspepsie	1 (0,3)	0 (0,0)

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Gastrointestinale Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Toxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Intestinale Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Darmobstruktion	3 (1,0)	0 (0,0)
Darmperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Dickdarmperforation	2 (0,7)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Perforation im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Rektumperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,7)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (4,1)	8 (2,8)
Asthenie	6 (2,0)	1 (0,3)
Brustkorbbeschwerden	0 (0,0)	1 (0,3)
Schüttelfrost	1 (0,3)	0 (0,0)
Todesfall	2 (0,7)	1 (0,3)
Erschöpfung	1 (0,3)	2 (0,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (0,3)	1 (0,3)
Multiorganversagen	0 (0,0)	2 (0,7)
Perforiertes Ulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Fieber	1 (0,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,7)	0 (0,0)
Biliäre Obstruktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,7)	1 (0,3)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Bakterielle Meningitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,3)
Postoperative Wundinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Psoasabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0,0)
Wunddehiszenz	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	12 (4,1)	2 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Lipase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	1 (0,3)
Troponin erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	6 (2,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (2,7)	2 (0,7)
Appetit vermindert	5 (1,7)	0 (0,0)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperglykämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypokaliämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypomagnesiämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,0)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (1,0)	0 (0,0)
Kutanes T-Zell-Lymphom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	1 (0,3)	0 (0,0)

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,7)	2 (0,7)
Hirnblutung	2 (0,7)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	2 (0,7)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0,0)
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0,0)
Optikusneuritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,4)	1 (0,3)
Akute Nierenschädigung	3 (1,0)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	2 (0,7)	0 (0,0)
Proteinurie	4 (1,4)	0 (0,0)
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,0)	0 (0,0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	2 (0,7)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,1)	4 (1,4)
Aspiration	1 (0,3)	1 (0,3)
Atemnot	1 (0,3)	2 (0,7)
Belastungsdyspnoe	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (1,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,0)	2 (0,7)
Kalter Schweiß	0 (0,0)	1 (0,3)
Lichen planus	0 (0,0)	1 (0,3)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Hauterkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	11 (3,7)	1 (0,3)
Aortenthrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Venöse Embolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	6 (2,0)	0 (0,0)
Hypotonie	3 (1,0)	1 (0,3)
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>		

Der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, lag bei 96 Patienten (32,5 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 25 Patienten (8,7 %) unter Doxorubicin. Unter den PT trat kein UE, das zum Therapieabbruch führte, bei ≥ 10 Patienten in einem der beiden Studienarme auf (Tabelle 4-55).

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden bzw. schweren CSAE (Gesamtraten)

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden bzw. für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSAE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d
Schwerwiegendes CSAE	56 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	26 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [1,07; 2,78]
Schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3)	158 (53,6)	31,0 [15,9; 54,0]	43 (14,9)	Nicht erreicht [30,1; -]	3,54 [2,51; 4,99]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
CSAE: Clinically Significant Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
KI: Konfidenzintervall

Für die Time-To-Event-Analyse ergab sich in den beiden Kategorien schwerwiegendes und schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin (schwerwiegendes CSAE: HR 1,73; 95 %-KI [1,07; 2,78]; schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3): HR 3,54; 95 %-KI [2,51; 4,99]) (Tabelle 4-56).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-143 und Abbildung 4-144 dargestellt.

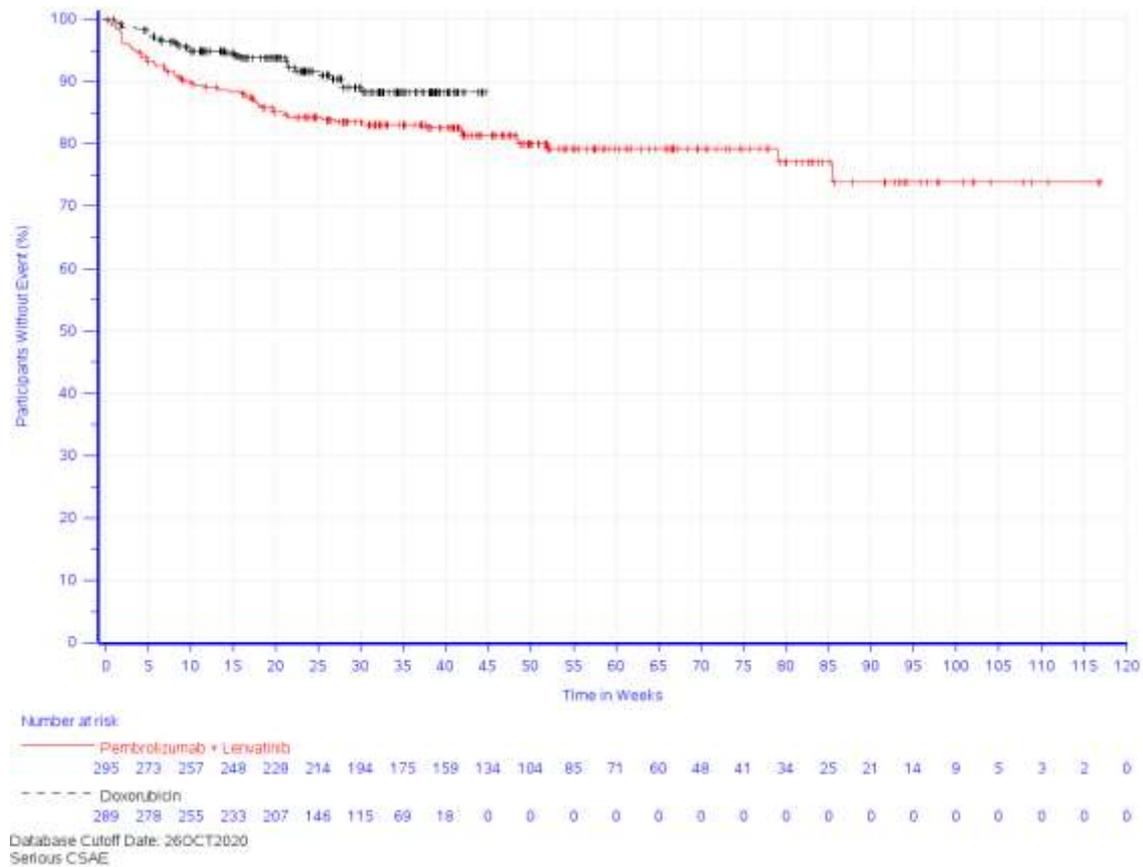


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSAE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

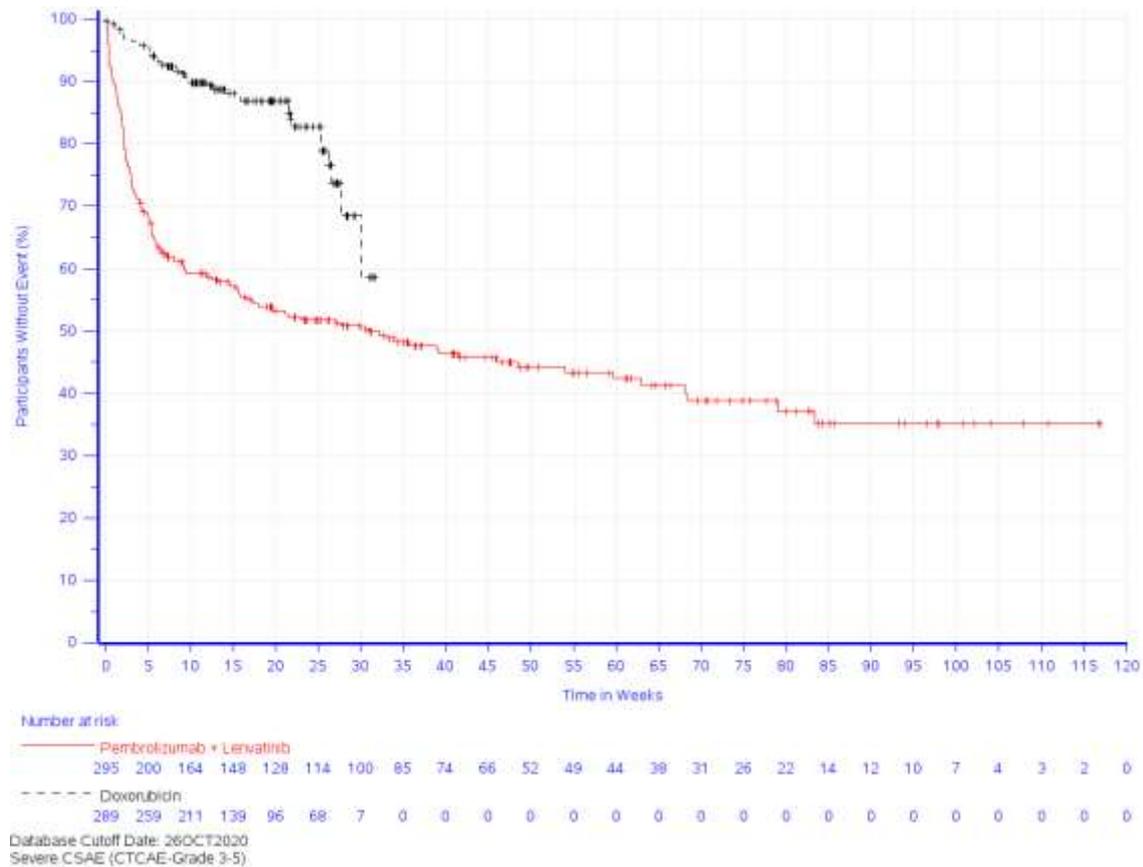


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegendes CSAE nach Kategorie und PT

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schwerwiegendes CSAE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegendes CSAE (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	56 (19,0)	26 (9,0)
Arterielle Thromboembolische Ereignisse	8 (2,7)	3 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	3 (1,0)	0 (0,0)
Aortenthrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	3 (1,0)
Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose	1 (0,3)	0 (0,0)

Schwerwiegendes CSAE (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombotische Mikroangiopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiale Dysfunktion	1 (0,3)	9 (3,1)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	3 (1,0)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	2 (0,7)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	2 (0,7)
Auswurfraction verkleinert	0 (0,0)	1 (0,3)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0 (0,0)	1 (0,3)
Stress-Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Toxische Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Fistelbildung	5 (1,7)	3 (1,0)
Kolonfistel	0 (0,0)	2 (0,7)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	3 (1,0)	1 (0,3)
Infizierte Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Intestinale Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Urogenitalfistel	0 (0,0)	1 (0,3)
Darmperforation	9 (3,1)	1 (0,3)
Divertikelperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Darmperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Dickdarmperforation	2 (0,7)	0 (0,0)
Perforation im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Perforiertes Ulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Rektumperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Retroperitonealer Abszess	0 (0,0)	1 (0,3)
Blutung	8 (2,7)	3 (1,0)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämaturie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,3)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Metrorrhagie	1 (0,3)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	0 (0,0)	1 (0,3)
Bauchnabelblutung	0 (0,0)	1 (0,3)

Schwerwiegendes CSAE (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Uterusblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	2 (0,7)	0 (0,0)
Lebertoxizität	7 (2,4)	4 (1,4)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Aszites	2 (0,7)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	0 (0,0)	1 (0,3)
Lebertoxizität	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	11 (3,7)	0 (0,0)
Hypertonie	11 (3,7)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,7)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,7)	0 (0,0)
QT-Verlängerung	1 (0,3)	0 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,3)	0 (0,0)
Renale Ereignisse	9 (3,1)	4 (1,4)
Akute Nierenschädigung	6 (2,0)	3 (1,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Nierenversagen	2 (0,7)	1 (0,3)

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Eine Kategorie oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

CSAE: Clinically Significant Adverse Event; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden CSE lag bei 56 Patientinnen (19,0 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 26 Patientinnen (9,0 %) unter Doxorubicin. Unter den PT trat Hypertension bei elf Patientinnen unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf; ansonsten trat kein schwerwiegendes CSAE bei ≥ 10 Patientinnen in einem der beiden Studienarme auf (Tabelle 4-57).

Schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	158 (53,6)	43 (14,9)
Arterielle Thromboembolische Ereignisse	8 (2,7)	3 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	3 (1,0)	0 (0,0)
Aortenthrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	3 (1,0)
Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombotische Mikroangiopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiale Dysfunktion	1 (0,3)	9 (3,1)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	3 (1,0)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	2 (0,7)
Kardiogener Schock	1 (0,3)	2 (0,7)
Kardiotoxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Auswurfraction verkleinert	0 (0,0)	2 (0,7)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0 (0,0)	1 (0,3)
Toxische Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Fistelbildung	8 (2,7)	3 (1,0)
Kolonfistel	0 (0,0)	2 (0,7)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	5 (1,7)	1 (0,3)
Gastrointestinale Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Infizierte Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Intestinale Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Urogenitalfistel	1 (0,3)	1 (0,3)
Darmperforation	8 (2,7)	1 (0,3)
Divertikelperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Darmperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Dickdarmperforation	2 (0,7)	0 (0,0)
Perforation im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)

Schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Perforiertes Ulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Retroperitonealer Abszess	0 (0,0)	1 (0,3)
Blutung	8 (2,7)	4 (1,4)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämaturie	3 (1,0)	2 (0,7)
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,3)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	0 (0,0)	1 (0,3)
Bauchnabelblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Uterusblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebertoxizität	37 (12,5)	12 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (4,1)	3 (1,0)
Aszites	3 (1,0)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	13 (4,4)	2 (0,7)
Bilirubin konjugiert erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Bilirubin im Blut erhöht	4 (1,4)	4 (1,4)
Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Cholestase	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	5 (1,7)	2 (0,7)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankung der Leber und Gallenblase	0 (0,0)	1 (0,3)
Lebertoxizität	4 (1,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
erhöhter Leberfunktionstest	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	111 (37,6)	7 (2,4)
Hypertonie	110 (37,3)	7 (2,4)
Sekundäre Hypertonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypokalzämie	3 (1,0)	2 (0,7)

Schweres CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)
Kalzium im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Hypokalzämie	3 (1,0)	1 (0,3)
Hypothyreose	4 (1,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	4 (1,4)	0 (0,0)
Palmar-Plantare Erythrodyssäthesie	6 (2,0)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	6 (2,0)	0 (0,0)
Proteinurie	16 (5,4)	1 (0,3)
Proteinurie	16 (5,4)	1 (0,3)
QT-Verlängerung	1 (0,3)	0 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,3)	0 (0,0)
Renale Ereignisse	14 (4,7)	6 (2,1)
Akute Nierenschädigung	10 (3,4)	3 (1,0)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (1,0)	1 (0,3)
Nierenversagen	2 (0,7)	2 (0,7)

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Eine Kategorie oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

CSAE: Clinically Significant Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren CSAE (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 158 Patientinnen (53,6 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 43 Patientinnen (14,9 %) unter Doxorubicin. Unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab traten die PT „Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“, „Hypertonie“ und „Proteinurie“ bei ≥ 10 Patientinnen auf (Tabelle 4-58).

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden bzw. schweren AEOSI (Gesamtraten)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten AEOSI aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^b =295)		Doxorubicin ^a (N ^b =289)		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d
Schwerwiegendes AEOSI	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	20,61 [2,79; 152,38]
Schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3)	39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	19,25 [2,61; 142,16]

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse);
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Für die Time-To-Event-Analyse ergab sich in den beiden Kategorien schwerwiegendes und schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin (schwerwiegendes AEOSI: HR 20,61; 95 %-KI [2,79; 152,38]; schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3): HR 19,25; 95 %-KI [2,61; 142,16]) (Tabelle 4-59).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-145 und Abbildung 4-146 dargestellt.



Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

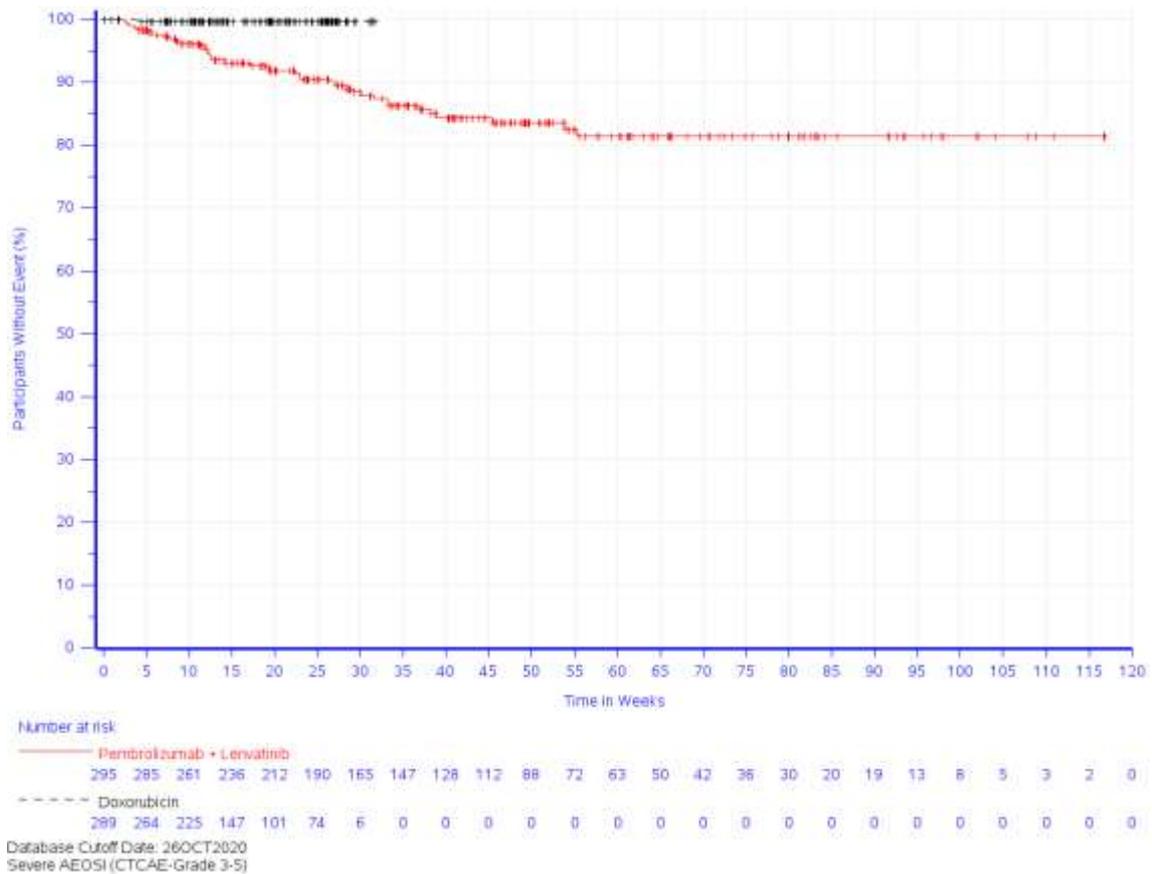


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegendes AEOSI nach Kategorie und PT

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schwerwiegendes AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegendes AEOSI (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	30 (10,2)	1 (0,3)
Nebenniereninsuffizienz	3 (1,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis	4 (1,4)	1 (0,3)
Kolitis	4 (1,4)	1 (0,3)
Enzephalitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,7)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,7)	0 (0,0)
Infusionsreaktionen	2 (0,7)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	2 (0,7)	0 (0,0)
Myastheniesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	2 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0,0)

Schwerwiegendes AEOSI (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Schwere Hautreaktionen	1 (0,3)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	4 (1,4)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	3 (1,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Iridozyklitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaskulitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaskulitis	1 (0,3)	0 (0,0)
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Eine Kategorie oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden AEOSI lag bei 30 Patientinnen (10,2 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und einer Patientin (0,3 %) unter Doxorubicin. Unter den PT trat kein schwerwiegendes AEOSI bei ≥ 10 Patientinnen in einem der beiden Studienarme auf (Tabelle 4-60).

Schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	39 (13,2)	1 (0,3)
Nebenniereninsuffizienz	3 (1,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis	4 (1,4)	1 (0,3)

Schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Kolitis	4 (1,4)	1 (0,3)
Enzephalitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	4 (1,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	4 (1,4)	0 (0,0)
Infusionsreaktionen	3 (1,0)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	2 (0,7)	0 (0,0)
Myastheniesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Schwere Hautreaktionen	7 (2,4)	0 (0,0)
Dermatitis bullös	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (0,7)	0 (0,0)
Makulo-papulöser Ausschlag	2 (0,7)	0 (0,0)
Pustulöser Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)

Schweres AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) (Kategorie und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a (N ^c = 295)	Doxorubicin ^a (N ^c = 289)
Diabetes mellitus Typ 1	4 (1,4)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	3 (1,0)	0 (0,0)
Vaskulitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaskulitis	1 (0,3)	0 (0,0)

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Eine Kategorie oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse);
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren AEOSI (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 39 Patientinnen (13,2 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und einer Patientin (0,3 %) unter Doxorubicin. Unter den PT trat kein schweres AEOSI bei ≥ 10 Patientinnen in einem der beiden Studienarme auf (Tabelle 4-61).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioides Karzinom vs. Nicht-Endometrioides Karzinom)	Vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
OS								
309	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS								
309	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Gesamtrate UE								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioides Karzinom vs. Nicht-Endometrioides Karzinom)	Vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
Gesamtrate UE nach SOC und PT								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
SUE								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
SUE nach SOC und PT								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, nach SOC und PT								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
UE, das zum Therapieabbruch führte								
309	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MMR: Mismatch Repair; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale</p>								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a							
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlenthera- pie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioides Karzinom vs. Nicht- Endometrioides Karzinom)	Vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥3)
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,761	0,638	0,328	0,373	0,033	0,461	0,817	0,645
<p>a: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p>								

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlenthera- pie des Beckens (Ja vs. Nein)
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (BICR Primary Censoring Rule)	0,506	0,764	0,597	0,064	0,295
<p>a: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p>					

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatu s (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlenthera- pie des Beckens (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Erschöpfung	0,154	0,470	0,231	0,429	0,222
Übelkeit und Erbrechen	0,518	0,422	0,217	0,750	0,658
Schmerzen	0,093	0,544	0,306	0,769	0,822
Dyspnoe	0,719	0,149	0,131	0,643	0,133
Schlaflosigkeit	0,663	0,331	0,401	0,695	0,040
Appetitverlust	0,511	0,579	0,291	0,084	0,740
Verstopfung	0,590	0,252	0,073	0,551	0,114
Diarrhö	0,177	0,320	0,764	0,090	0,507

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen					
Lymphödem	0,885	0,342	0,464	0,939	0,814
Urologische Beschwerden	0,680	0,955	0,734	0,080	0,142
Gastrointestinale Beschwerden	0,453	0,767	0,011	0,445	0,131
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	0,367	0,383	0,349	0,867	0,538
Sexuelle / Vaginale Probleme	0,932	0,751	0,573	n.a.	0,271
Rücken- und Beckenschmerzen	0,032	0,368	0,416	0,178	0,583
Kribbel- / Taubheitsgefühl	0,316	0,173	0,552	0,093	0,892
Muskulärer Schmerz	0,988	0,962	0,460	0,850	0,531
Haarausfall	0,679	0,380	0,282	0,638	0,479
Geschmacksveränderung	0,571	0,557	0,138	0,227	0,431
EQ-5D					
VAS (15 Punkte)	0,354	0,456	0,611	0,136	0,753
<p>a: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS</p> <p>b: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; VAS: Visual Analogue Scale</p>					

Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen bzw. dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,149	0,895	0,677	0,163	0,059
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,760	0,032	0,047	0,223	0,107
Rollenfunktion	0,124	0,030	0,325	0,251	0,438
Emotionale Funktion	0,556	0,716	0,473	0,080	0,019
Kognitive Funktion	0,840	0,059	0,147	0,466	0,005
Soziale Funktion	0,827	0,874	0,957	0,905	0,430
EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen					
Sexuelles Interesse	0,385	0,660	0,396	0,206	0,716
Sexuelle Aktivität	0,993	0,957	0,937	0,201	0,257
Sexueller Genuss	0,127	0,471	0,641	n.a.	0,522
<p>a: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline</p> <p>b: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p>					

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstat us (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlenthera pie des Beckens (Ja vs. Nein)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
UE	0,881	0,321	0,042	0,760	0,835
SUE	0,591	0,368	0,362	0,834	0,475
Schweres UE (CTCAE-Grad 3-5)	0,448	0,607	0,130	0,698	0,268
UE, das zum Therapieabbruch führte	0,315	0,554	0,574	0,795	0,670
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR- Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,414	0,009	0,820	0,245	0,856
Anämie	0,356	0,004	0,385	0,176	0,489
Febrile Neutropenie	0,726	0,194	0,234	0,294	0,148
Leukopenie	0,903	0,459	0,841	0,144	0,829
Neutropenie	0,976	0,017	0,309	0,292	0,381
Herzerkrankungen	0,669	0,346	0,993	0,654	0,008
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,974	0,102	0,840	0,378	0,899

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR- Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Endokrine Erkrankungen	0,837	0,500	0,200	0,160	0,110
Hyperthyreose	0,137	0,151	0,788	0,337	0,126
Hypothyreose	0,075	0,127	0,629	0,360	0,929
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,916	0,399	0,054	0,057	0,035
Diarrhö	0,201	0,810	0,581	0,848	0,348
Mundtrockenheit	0,924	0,988	0,984	0,098	0,803
Gastritis	0,581	0,470	0,454	0,268	0,084
Übelkeit	0,021	0,270	0,006	0,273	0,126
Leber- und Gallenerkrankungen	0,827	0,399	0,123	0,346	0,050
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,379	0,875	0,004	0,583	0,506
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,389	0,865	0,994	0,545	0,386
Amylase erhöht	0,442	0,741	0,219	0,482	0,087
Aspartataminotransferase erhöht	0,940	0,476	0,807	0,509	0,065
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,958	0,094	0,852	0,603	0,399
Cholesterin im Blut erhöht	0,831	0,677	0,978	0,334	0,487
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
Kreatinin im Blut erhöht	0,462	0,528	0,446	0,217	0,820
Thyreotropin im Blut erhöht	0,997	0,997	0,997	0,997	0,997
Lipase erhöht	0,587	0,390	0,191	0,987	0,035
Lymphozytenzahl erniedrigt	0,512	0,303	0,034	0,644	0,945
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,707	0,037	0,673	0,026	0,334
Gewicht erniedrigt	0,059	0,341	0,445	0,856	0,976
Leukozytenzahl erniedrigt	0,528	0,589	0,515	0,328	0,433
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,160	0,867	0,627	0,617	0,199

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR- Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Appetit vermindert	0,282	0,819	0,791	0,838	0,686
Hypertriglyceridämie	0,382	0,046	0,522	0,900	0,170
Hypomagnesiämie	0,665	0,648	0,637	0,220	0,101
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,237	0,437	0,478	0,874	0,992
Arthralgie	0,087	0,575	0,751	0,572	0,856
Myalgie	0,151	0,092	0,052	0,110	0,049
Schmerz in einer Extremität	0,187	0,314	0,976	0,352	0,118
Erkrankungen des Nervensystems	0,825	0,010	0,466	0,337	0,113
Kopfschmerzen	0,181	0,052	0,185	0,912	0,092
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,801	0,333	0,136	0,808	0,147
Proteinurie	0,943	0,018	0,012	0,115	0,158
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,246	0,335	0,315	0,357	0,900
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,744	0,811	0,864	0,294	0,431
Dysphonie	0,583	0,273	0,112	0,287	0,094
Epistaxis	0,967	0,645	0,748	0,274	0,680
Lungenembolie	0,547	0,824	0,824	0,804	0,070
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alopezie	0,823	0,347	0,749	0,873	0,181
Nagelverfärbung	n.c.	n.c.	0,288	0,546	n.c.
Palmar-plantares Erythrodisästhesiesyndro- m	0,023	0,018	0,096	0,327	0,124
Juckreiz	0,522	0,193	0,320	0,098	0,189
Ausschlag	0,749	0,916	0,899	0,973	0,245
Makulo-papulöser Ausschlag	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	0,902	0,211	0,040	0,726	0,185
Tiefe Venenthrombose	n.c.	0,610	0,342	0,370	0,962

	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR- Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Endpunkt					
Hypertonie	0,422	0,183	0,271	0,475	0,234
<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>b: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>					

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatu s (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Schwerwiegendes unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,288	0,685	0,231	0,067	0,343
Febrile Neutropenie	n.c.	n.c.	0,258	0,298	0,129
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,031	0,565	0,261	0,787	0,882
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	0,444	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,444	n.c.	n.c.	0,589	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,454	0,990	0,696	0,911	0,094
Gefäßerkrankungen	0,537	0,394	0,027	0,587	0,774
Hypertonie	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>b: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>					

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatu s (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Schweres unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,248	0,161	0,652	0,182	0,717
Anämie	0,004	0,097	0,401	0,489	0,724
Febrile Neutropenie	0,768	0,181	0,261	0,281	0,167
Leukopenie	0,997	0,997	0,997	0,997	0,997
Neutropenie	0,383	0,740	0,288	0,852	0,755
Herzerkrankungen	0,597	0,843	0,903	0,264	0,328
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	0,145	0,395	0,334	0,515	n.c.
Untersuchungen	0,902	0,032	0,968	0,230	0,012
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,624	0,066	0,863	0,191	0,627
Gewicht erniedrigt	0,295	0,208	0,193	0,537	0,228
Leukozytenzahl erniedrigt	0,394	0,261	0,510	0,420	0,852
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,824	0,770	0,220	0,093	0,497
Appetit vermindert	0,049	0,062	0,055	0,012	0,064
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,704	0,049	0,535	0,318	0,245
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Proteinurie	0,318	n.c.	0,273	0,651	0,336
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,310	0,772	0,770	0,831	0,044
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,138	0,170	0,657	0,559	0,951
Gefäßerkrankungen	0,778	0,225	< 0,001	0,736	0,143
Hypertonie	0,085	0,109	0,049	0,867	0,154

Endpunkt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^a				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatur (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>b: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Zur Untersuchung der Effektmodifikation wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 309 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest vorliegt, tabellarisch und grafisch dargestellt. Dabei wurden p-Werte von $< 0,05$ als statistisch signifikante bzw. positive Interaktionsterme interpretiert.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Gesamtüberleben	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
MMR-Status								
pMMR	244	116 (47,5)	17,45 [14,85; 19,98]	255	165 (64,7)	10,68 [8,87; 12,09]	0,54 [0,43; 0,69]	0,033
dMMR	54	18 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	37 (71,2)	7,46 [4,40; 10,94]	0,28 [0,16; 0,50]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate für die dMMR Subgruppe. Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens für die pMMR Subgruppe</p> <p>e: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem MMR-Status ($p=0,033$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,49; 95 %-KI [0,39; 0,61], vgl. Tabelle 4-19) und statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt OS wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-63). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zum Subgruppenmerkmal „MMR-Status“ sind in Abbildung 4-147 dargestellt.

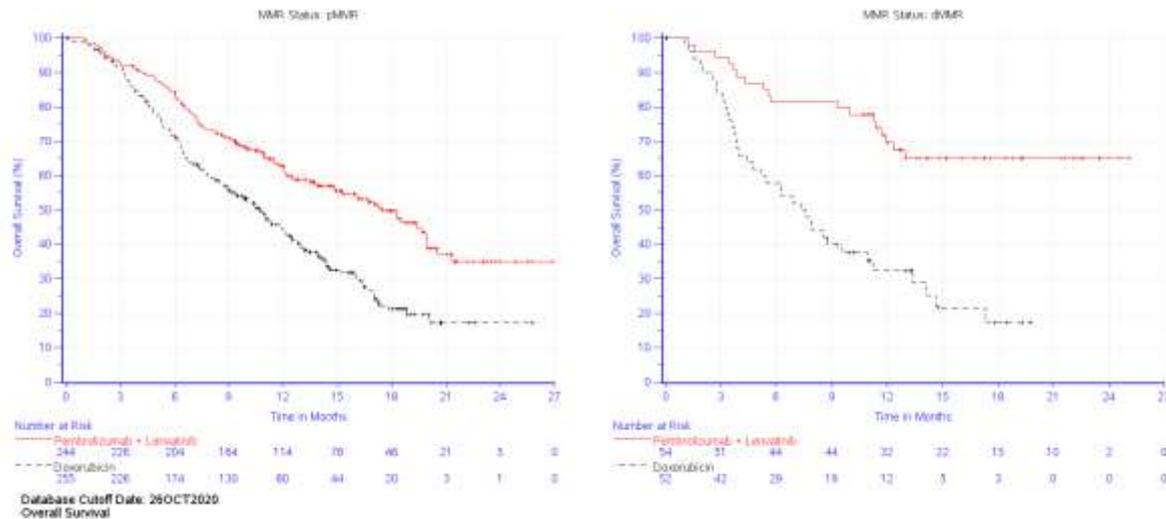


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS, Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Datenschnitt: 26.10.2020)
dMMR: Mismatch Repair Deficient; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p -Wert $< 0,05$) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-64). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die PRO Endpunkte

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis ^c N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^c N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI] ^e	
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	122	74 (60,7)	3,45 [1,48; 4,17]	118	50 (42,4)	4,14 [2,76; -]	1,33 [0,93; 1,92]	0,040
Nein	160	89 (55,6)	4,17 [2,79; 6,28]	149	75 (50,3)	3,65 [2,10; 5,09]	0,78 [0,57; 1,07]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die Einzelfrage „Schlaflosigkeit“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der vorherigen Strahlentherapie des Beckens (p=0,040). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-65). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) zum Subgruppenmerkmal „vorherige Strahlentherapie des Beckens“ sind in Abbildung 4-148 dargestellt.

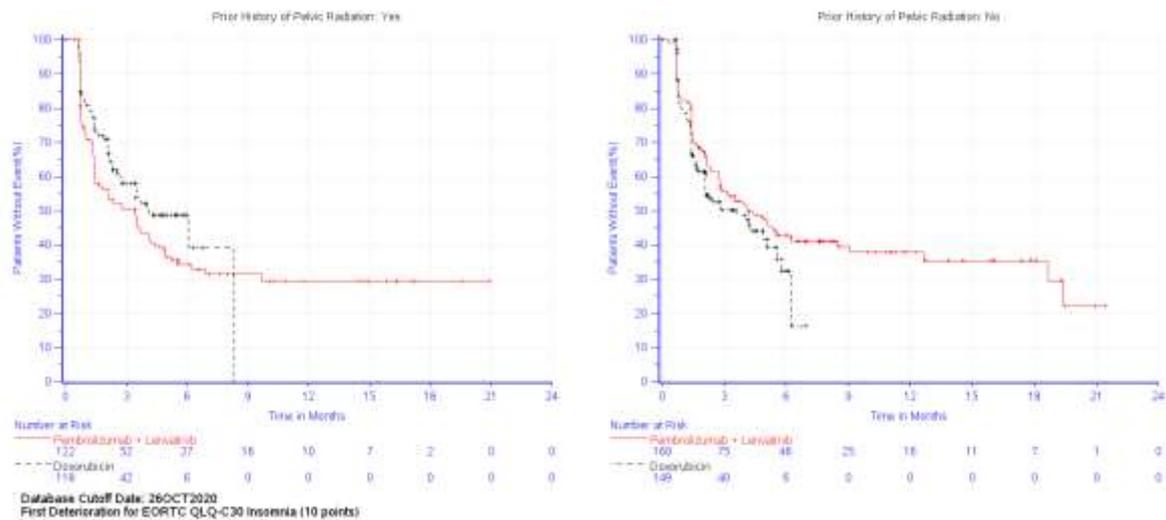


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio ^e [95 %-KI] ^e	
EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden								
ECOG-Leistungsstatus								
0	143 89 (62,2)	4,17 [2,89; 5,09]		133 47 (35,3)	5,82 [3,55; -]		1,24 [0,86; 1,79]	0,011
1	97 49 (50,5)	4,17 [2,14; 7,36]		100 53 (53,0)	2,76 [2,04; 4,17]		0,67 [0,45; 1,01]	
EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen								
Alter								
< 65	121 69 (57,0)	3,52 [2,10; 5,52]		114 35 (30,7)	6,24 [3,48; -]		1,57 [1,04; 2,39]	0,032
≥ 65	119 65 (54,6)	4,24 [2,79; 7,03]		119 56 (47,1)	3,45 [2,27; 5,06]		0,83 [0,57; 1,20]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; KI: Konfidenzintervall</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 ergab sich für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem ECOG-Leistungsstatus (p=0,011). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind nicht statistisch signifikant. Für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und Alter (p=0,032). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,07; 95 %-KI [0,81; 1,41], vgl. Tabelle

4-32) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-65). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden) des Subgruppenmerkmals „ECOG-Leistungsstatus“ sowie des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen) für das Subgruppenmerkmal „Alter“ sind in Abbildung 4-149 bzw. Abbildung 4-150 dargestellt.

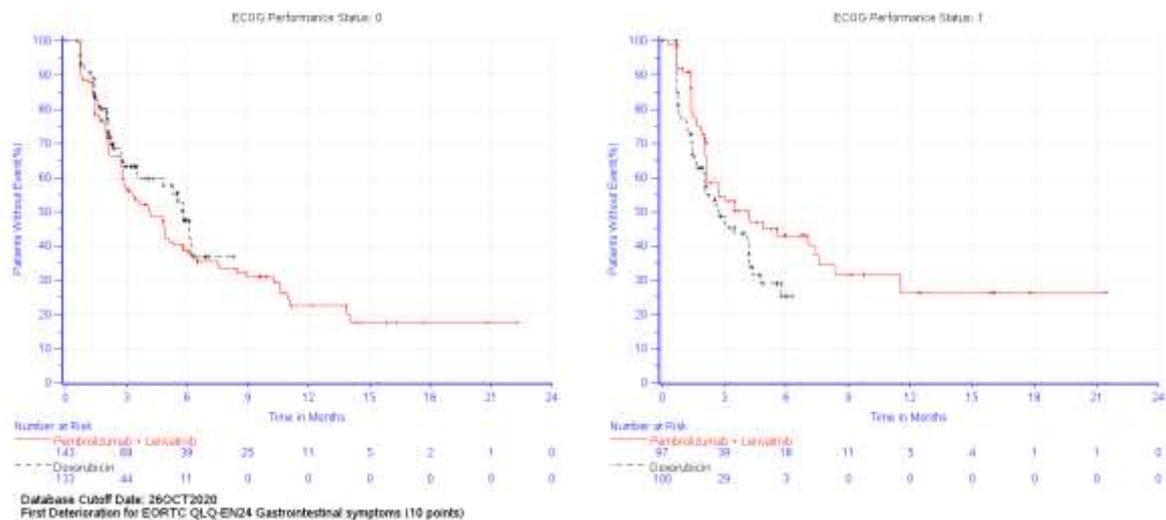


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 (Gastrointestinale Beschwerden), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

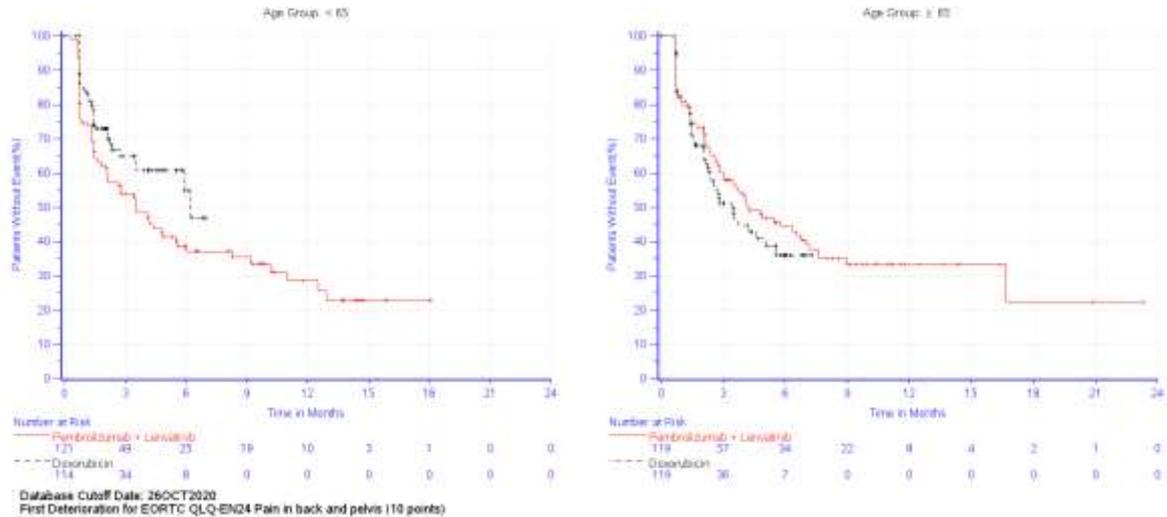


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 (Rücken- und Beckenschmerzen), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI] ^e		
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
Region							
Region 1	152 106 (69,7)	1,48 [1,38; 2,14]	152 97 (63,8)	2,04 [1,41; 2,20]	0,94 [0,71; 1,25]		0,032
Region 2	130 102 (78,5)	1,41 [1,41; 1,81]	115 65 (56,5)	2,60 [1,64; 4,21]	1,51 [1,10; 2,07]		
ECOG-Leistungsstatus							
0	171 132 (77,2)	1,41 [1,41; 1,74]	156 91 (58,3)	2,27 [2,07; 3,48]	1,35 [1,03; 1,77]		0,047
1	111 76 (68,5)	1,45 [1,38; 2,27]	111 71 (64,0)	1,45 [1,25; 2,14]	0,94 [0,68; 1,31]		

	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis ^c N ^b	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis ^c N ^b	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio ^e [95 %-KI] ^e	
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion								
Region								
Region 1	152	102 (67,1)	2,07 [1,41; 2,79]	152	107 (70,4)	1,41 [1,35; 2,07]	0,77 [0,58; 1,02]	0,030
Region 2	130	100 (76,9)	1,41 [0,99; 2,10]	115	70 (60,9)	1,51 [1,41; 2,83]	1,22 [0,90; 1,67]	
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	122	68 (55,7)	4,83 [3,02; 11,04]	118	42 (35,6)	6,31 [3,52; -]	1,15 [0,77; 1,72]	0,019
Nein	160	78 (48,8)	5,82 [4,17; 13,14]	149	70 (47,0)	2,76 [2,17; -]	0,67 [0,48; 0,94]	
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	122	84 (68,9)	3,32 [2,14; 4,17]	118	49 (41,5)	4,24 [2,23; -]	1,28 [0,89; 1,84]	0,005
Nein	160	99 (61,9)	3,48 [2,17; 4,44]	149	94 (63,1)	2,10 [1,64; 2,50]	0,72 [0,53; 0,96]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die Skala „Körperliche Funktion“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der Region (p=0,032) sowie dem ECOG-Leistungsstatus (p=0,047). Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,18;

95 %-KI [0,96; 1,46], vgl. Tabelle 4-42) oder nicht statistisch signifikant. Für die Skala „Rollenfunktion“ ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der Region ($p=0,030$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind nicht statistisch signifikant. Für die Skala „Emotionale Funktion“ ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der vorherigen Strahlentherapie des Beckens ($p=0,019$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,82; 95 %-KI [0,63; 1,06], vgl. Tabelle 4-42) oder nicht statistisch signifikant. Auch für die Skala „Kognitive Funktion“ ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der vorherigen Strahlentherapie des Beckens ($p=0,005$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,93; 95 %-KI [0,74; 1,16], vgl. Tabelle 4-42) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-66). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sind in Abbildung 4-151, Abbildung 4-152, Abbildung 4-153, Abbildung 4-154 und Abbildung 4-155 dargestellt.

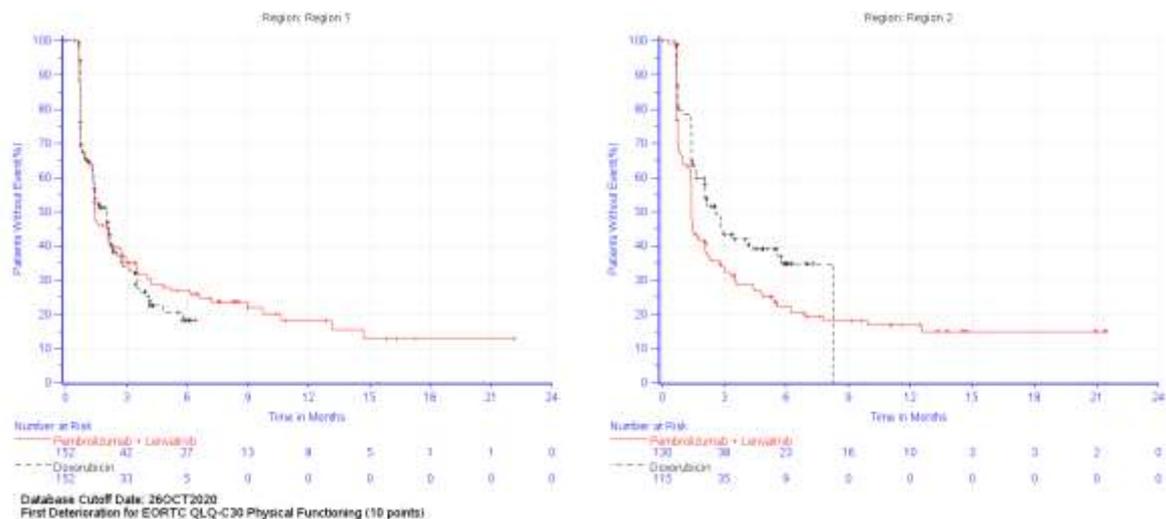


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

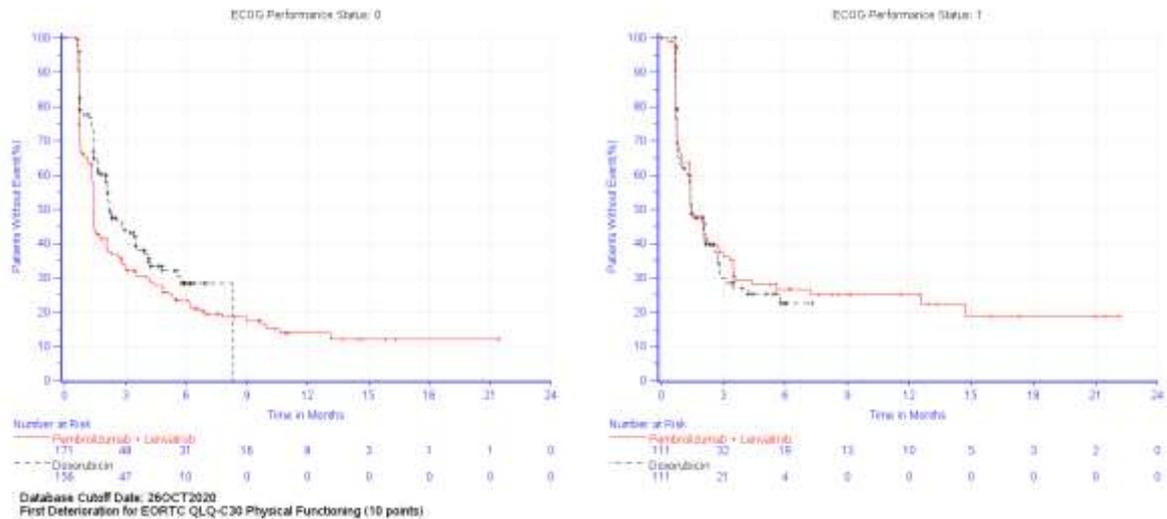


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

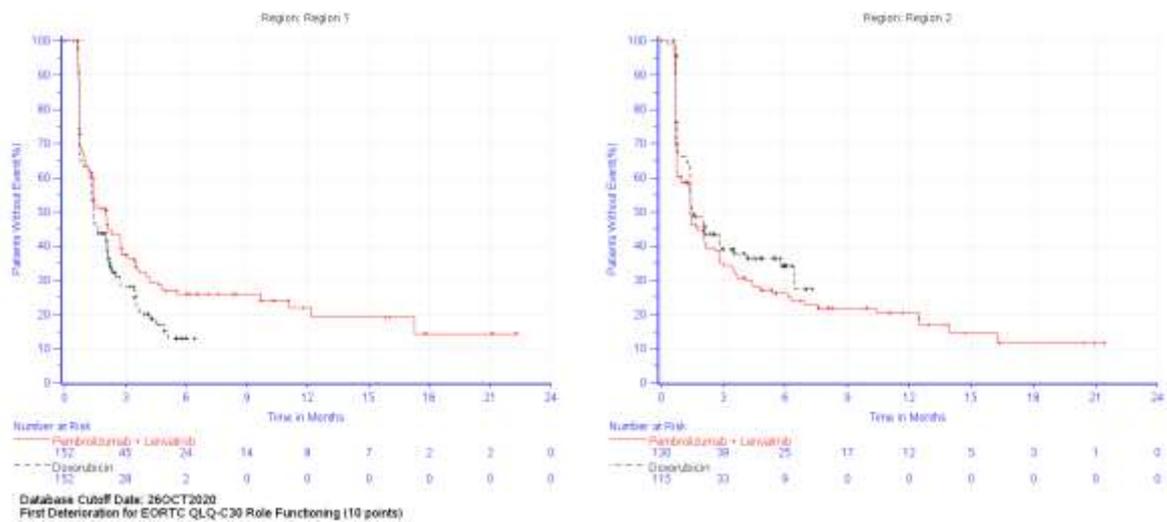


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

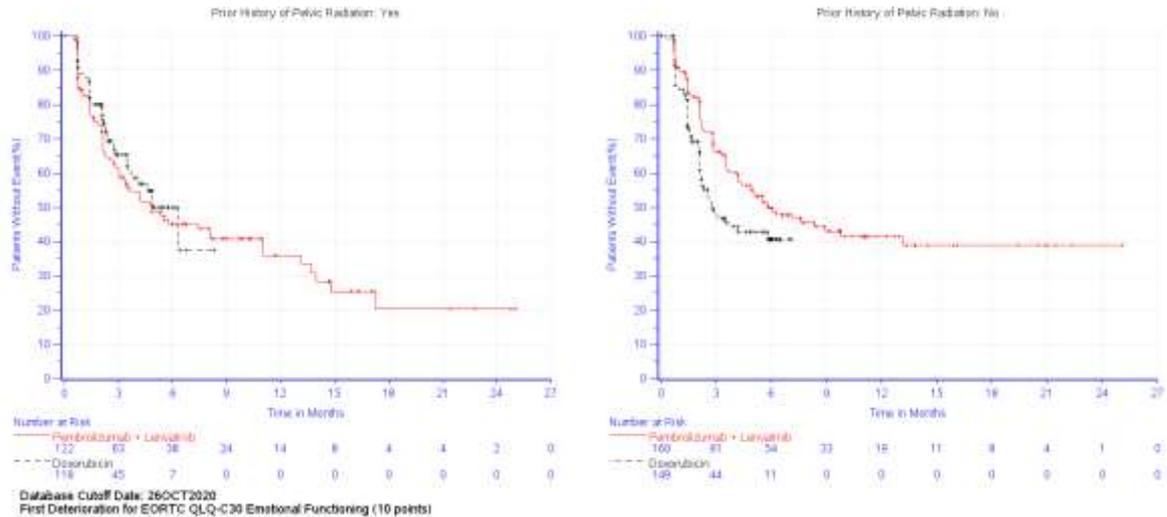


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

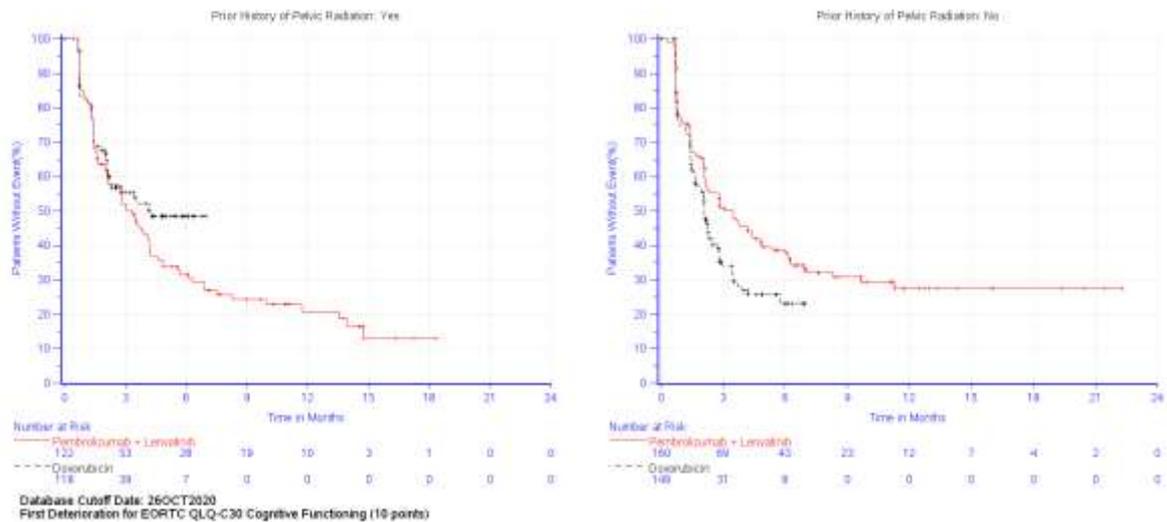


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der signifikanten Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit der Studie 309 tabellarisch und, sofern zutreffend, grafisch dargestellt, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE und der ersten UE entsprechend den spezifizierten Häufigkeiten nach SOC / PT.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	175 (100,0)	0,6 [0,4; 1,0]	164	164 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,77 [0,62; 0,96]	0,042
1	120	119 (99,2)	0,6 [0,4; 0,7]	125	123 (98,4)	0,6 [0,3; 1,0]	1,10 [0,85; 1,41]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem ECOG-Leistungsstatus (p=0,042). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,92; 95 %-KI [0,78; 1,08], vgl. Tabelle 4-51) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-67). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zum Subgruppenmerkmal „ECOG-Leistungsstatus“ sind in Abbildung 4-156 dargestellt.

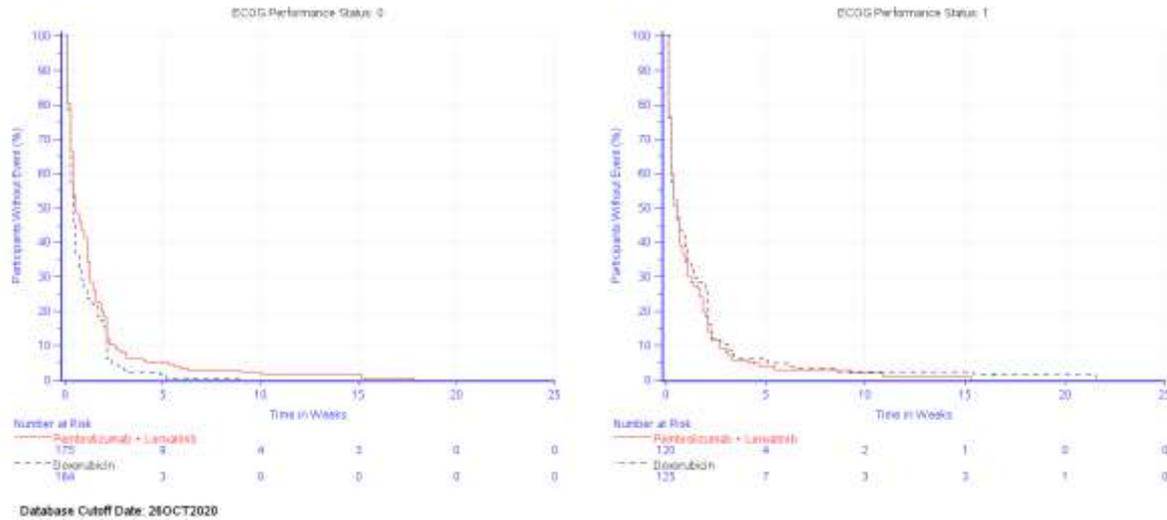


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d
SOC^f: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Region								
Region 1	165	49 (29,7)	Nicht erreicht [60,1; -]	168	116 (69,0)	3,4 [2,3; 5,1]	0,19 [0,13; 0,27]	0,009
Region 2	130	70 (53,8)	22,1 [12,4; 54,9]	121	90 (74,4)	2,3 [2,1; 4,9]	0,36 [0,26; 0,51]	

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

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC^f: Herzerkrankungen								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	18 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	129	11 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,38; 1,91]	0,008
Nein	168	10 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	160	24 (15,0)	30,1 [28,0; -]	0,19 [0,08; 0,43]	
SOC^f: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	119 (93,7)	2,7 [1,7; 3,4]	129	99 (76,7)	1,6 [0,7; 2,7]	0,97 [0,74; 1,27]	0,035
Nein	168	141 (83,9)	3,3 [2,7; 5,0]	160	131 (81,9)	1,0 [0,6; 1,7]	0,69 [0,54; 0,88]	
SOC^f: Erkrankungen des Nervensystems								
Region								
Region 1	165	100 (60,6)	14,6 [8,0; 28,3]	168	47 (28,0)	Nicht erreicht [26,1; -]	2,13 [1,49; 3,04]	0,010
Region 2	130	55 (42,3)	61,0 [44,1; -]	121	36 (29,8)	37,6 [-; -]	1,13 [0,73; 1,75]	
SOC^f: Gefäßerkrankungen								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	124 (70,9)	3,4 [2,3; 6,1]	164	23 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,91 [4,41; 10,82]	0,040
1	120	77 (64,2)	5,4 [3,0; 14,9]	125	28 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,63 [2,34; 5,62]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüferbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p>								

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
f: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Region“ (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: $p=0,009$; SOC Erkrankungen des Nervensystems: $p=0,010$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: HR 0,27; 95 %-KI [0,21; 0,34]; SOC Erkrankungen des Nervensystems: HR 1,64; 95 %-KI [1,24; 2,15], vgl. Tabelle 4-52) oder nicht statistisch signifikant.

Für die SOC „Herzerkrankungen“ sowie für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ gab es eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „vorherige Strahlentherapie des Beckens“ (SOC Herzerkrankungen: $p=0,008$; SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: $p=0,035$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (SOC Herzerkrankungen: HR 0,38; 95 %-KI [0,22; 0,66]; SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: HR 0,80; 95 %-KI [0,67; 0,96], vgl. Tabelle 4-52) oder nicht statistisch signifikant.

Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „ECOG-Leistungsstatus“ ($p=0,040$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 5,12; 95 %-KI [3,75; 6,98], vgl. Tabelle 4-52) und statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-68). Zusammenfassend konnte somit kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC zum jeweiligen Subgruppenmerkmal mit signifikantem Interaktionstest sind in Abbildung 4-157 bis Abbildung 4-161 dargestellt.

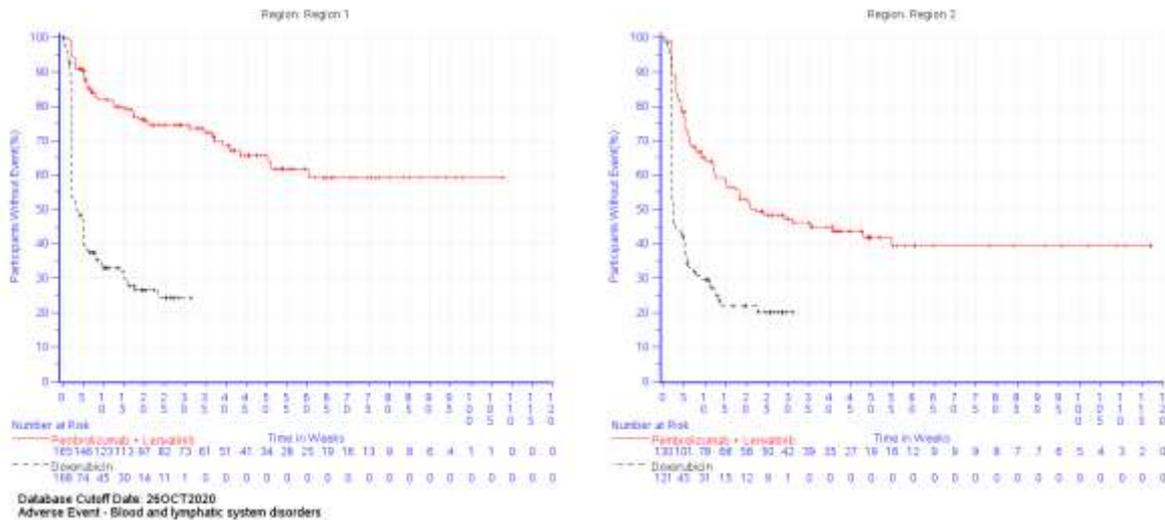


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

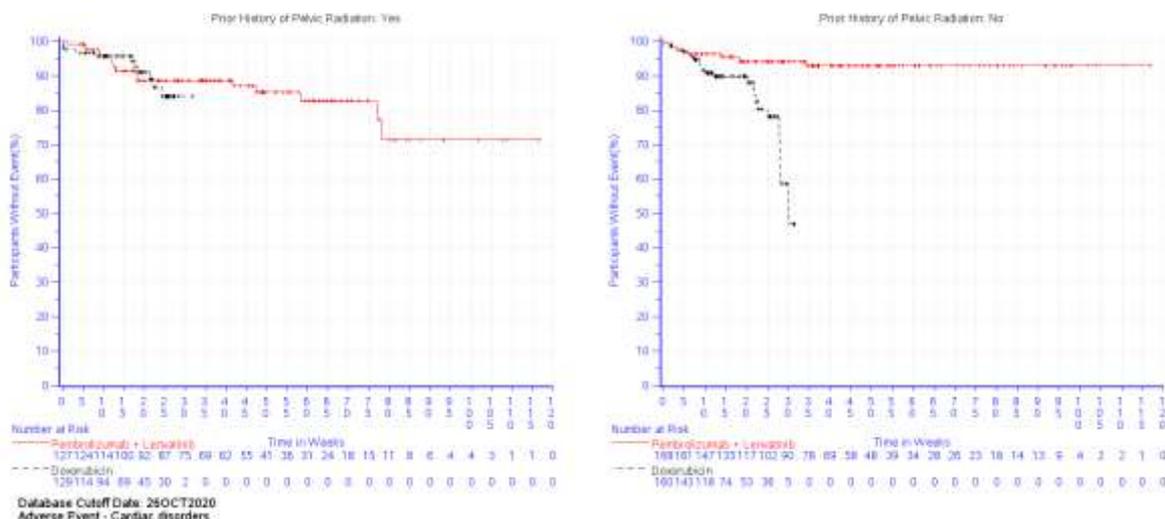


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Herzkrankungen“, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

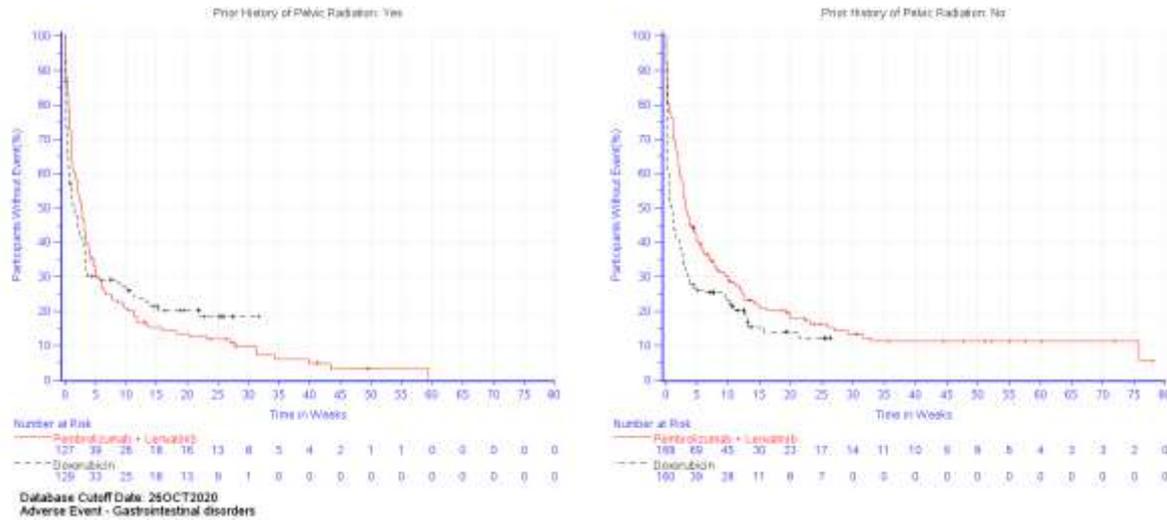


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

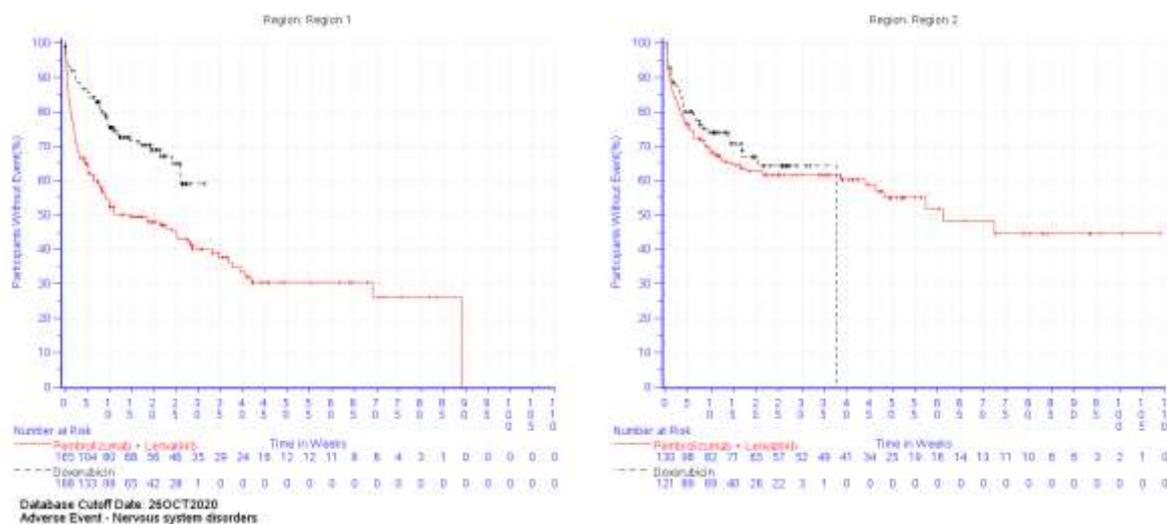


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

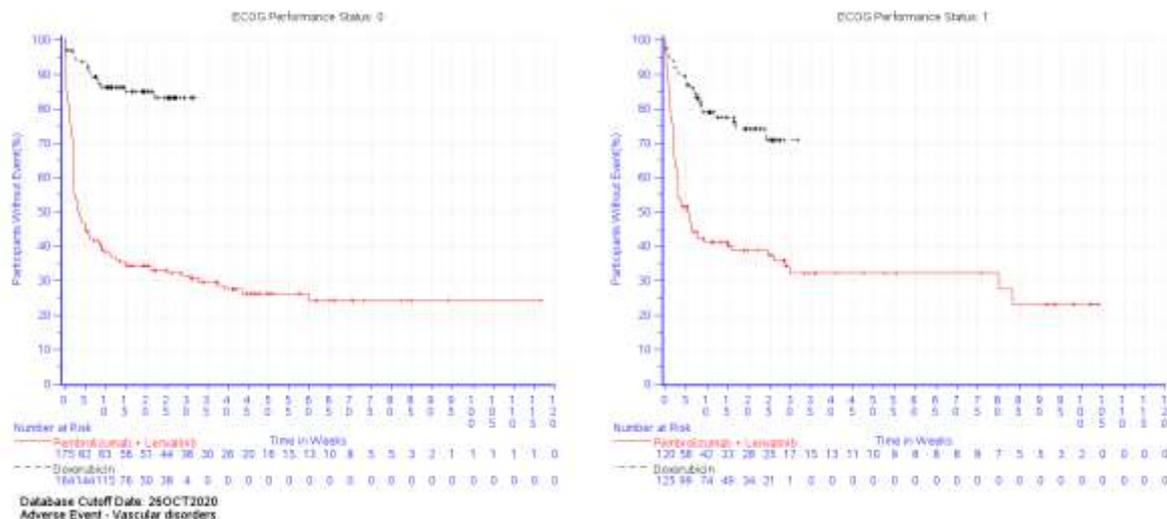


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT^f: Anämie								
Region								
Region 1	165	32 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	168	86 (51,2)	14,3 [7,3; -]	0,18 [0,12; 0,29]	0,004
Region 2	130	53 (40,8)	77,1 [35,6; -]	121	62 (51,2)	12,6 [5,3; -]	0,44 [0,30; 0,65]	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT^f: Neutropenie								
Region								
Region 1	165	9 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	168	70 (41,7)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,07 [0,03; 0,16]	0,017
Region 2	130	17 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	121	44 (36,4)	Nicht erreicht [21,0; -]	0,24 [0,13; 0,43]	

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

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT^f: Übelkeit								
Alter								
< 65	152	59 (38,8)	Nicht erreicht [43,9; -]	143	71 (49,7)	13,0 [2,3; -]	0,47 [0,33; 0,68]	0,021
≥ 65	143	84 (58,7)	18,0 [7,9; 27,3]	146	76 (52,1)	7,0 [3,1; -]	0,78 [0,57; 1,08]	
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	82 (46,9)	45,3 [21,3; -]	164	94 (57,3)	3,1 [1,0; 13,0]	0,46 [0,34; 0,63]	0,006
1	120	61 (50,8)	27,0 [10,1; 72,3]	125	53 (42,4)	Nicht erreicht [8,3; -]	0,91 [0,62; 1,33]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT^f: Harnwegsinfektion								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	50 (28,6)	Nicht erreicht [-; -]	164	9 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,24 [2,06; 8,69]	0,004
1	120	33 (27,5)	Nicht erreicht [48,3; -]	125	21 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,84]	
SOC: Untersuchungen, PT^f: Lipase erhöht								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	10 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	129	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,035
Nein	168	22 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	160	7 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,88; 5,16]	
SOC: Untersuchungen, PT^f: Lymphozytenzahl erniedrigt								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	12 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	164	10 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,31; 1,80]	0,034
1	120	2 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	125	10 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,77]	
SOC: Untersuchungen, PT^f: Neutrophilenzahl erniedrigt								
Region								
Region 1	165	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	168	42 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,02; 0,18]	0,037
Region 2	130	14 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	121	39 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,13; 0,45]	
MMR-Status								

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

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
pMMR	242	18 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	239	71 (29,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,10; 0,30]	0,026
dMMR	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	50	10 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT^f: Hypertriglyzeridämie								
Region								
Region 1	165	13 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	168	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,046
Region 2	130	32 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	121	6 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,32 [1,36; 8,12]	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT^f: Myalgie								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	21 (16,5)	Nicht erreicht [83,9; -]	129	2 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7,40 [1,71; 32,10]	0,049
Nein	168	31 (18,5)	Nicht erreicht [84,4; -]	160	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,03; 4,02]	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT^f: Proteinurie								
Region								
Region 1	165	41 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	168	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	37,80 [5,18; 275,79]	0,018
Region 2	130	46 (35,4)	Nicht erreicht [64,4; -]	121	8 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,56 [2,13; 9,76]	
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	45 (25,7)	Nicht erreicht [73,0; -]	164	8 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,54 [2,12; 9,72]	0,012
1	120	42 (35,0)	Nicht erreicht [43,6; -]	125	1 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	39,27 [5,39; 286,33]	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT^f: Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom								
Alter								
< 65	152	37 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	143	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,023
≥ 65	143	24 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	146	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	6,12 [1,82; 20,62]	
Region								

Unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
Region 1	165	23 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	168	3 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,51 [1,64; 18,56]	0,018
Region 2	130	38 (29,2)	Nicht erreicht [66,7; -]	121	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	

a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

f: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; System Organ Class (Systemorganklasse)

Bei der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ergab sich für die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Hypertriglyzeridämie“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Region“ (PT Anämie: $p=0,004$; PT Neutropenie: $p=0,017$; PT Hypertriglyzeridämie: $p=0,046$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (PT Anämie: HR 0,29; 95 %-KI [0,22; 0,39]; PT Neutropenie: HR 0,14; 95 %-KI [0,09; 0,22]; PT Hypertriglyzeridämie: HR 4,61; 95 %-KI [1,93; 11,01], vgl. Tabelle 4-52) und statistisch signifikant oder nicht anwendbar.

Für den PT „Übelkeit“ ergaben sich signifikante Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Alter“ und „ECOG-Leistungsstatus“ (Alter: $p=0,021$; ECOG-Leistungsstatus: $p=0,006$). Auch für die PT „Harnwegsinfektion“ und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ ergab sich eine signifikante Interaktion mit dem ECOG-Leistungsstatus (PT Harnwegsinfektion: $p=0,004$; PT Lymphozytenzahl erniedrigt: $p=0,034$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (PT Übelkeit: HR 0,61; 95 %-KI [0,48; 0,78]; PT Harnwegsinfektion:

HR 1,99; 95 %-KI [1,30; 3,06]; PT Lymphozytenzahl erniedrigt: HR 0,46; 95 %-KI [0,23; 0,96], vgl. Tabelle 4-52) oder nicht statistisch signifikant.

Für die PT „Lipase erhöht“ und „Myalgie“ gab es eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „vorherige Strahlentherapie des Beckens“ (PT Lipase erhöht: $p=0,035$; PT Myalgie: $p=0,049$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (PT Lipase erhöht: HR 2,56; 95 %-KI [1,08; 6,07]; PT Myalgie: HR 2,83; 95 %-KI [1,55; 5,16], vgl. Tabelle 4-52) oder nicht statistisch signifikant bzw. nicht anwendbar.

Für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ ergaben sich signifikante Interaktionen mit den Subgruppenmerkmalen „Region“ und „MMR-Status“ (Region: $p=0,037$; MMR-Status: $p=0,026$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,15; 95 %-KI [0,09; 0,26], vgl. Tabelle 4-52) und statistisch signifikant oder nicht anwendbar.

Für den PT „Proteinurie“ gab es signifikante Interaktionen zwischen der Behandlung und der Region sowie dem ECOG-Leistungsstatus (Region: $p=0,018$; ECOG-Leistungsstatus: $p=0,012$). Für den PT „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen mit den Subgruppenmerkmalen „Alter“ und „Region“ (Alter: $p=0,023$; Region: $p=0,018$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (PT Proteinurie: HR 8,29; 95 %-KI [4,15; 16,56]; PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom: HR 15,13; 95 %-KI [4,72; 48,47], vgl. Tabelle 4-52) und statistisch signifikant oder nicht anwendbar.

Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-68). Zusammenfassend konnte somit kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT zum jeweiligen Subgruppenmerkmal mit signifikanten Interaktionstests sind in Abbildung 4-162 bis Abbildung 4-176 dargestellt.

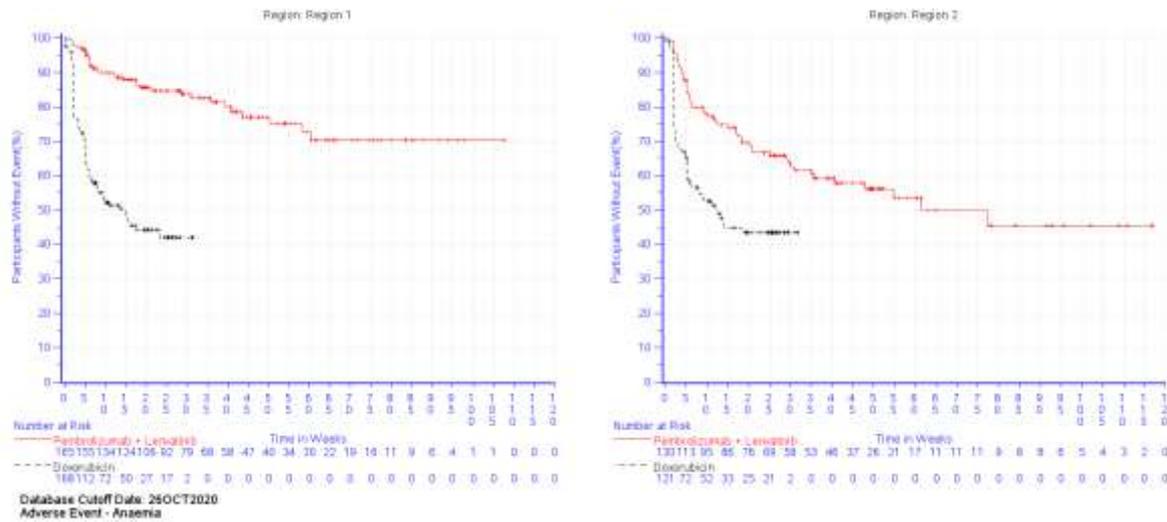


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Anämie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

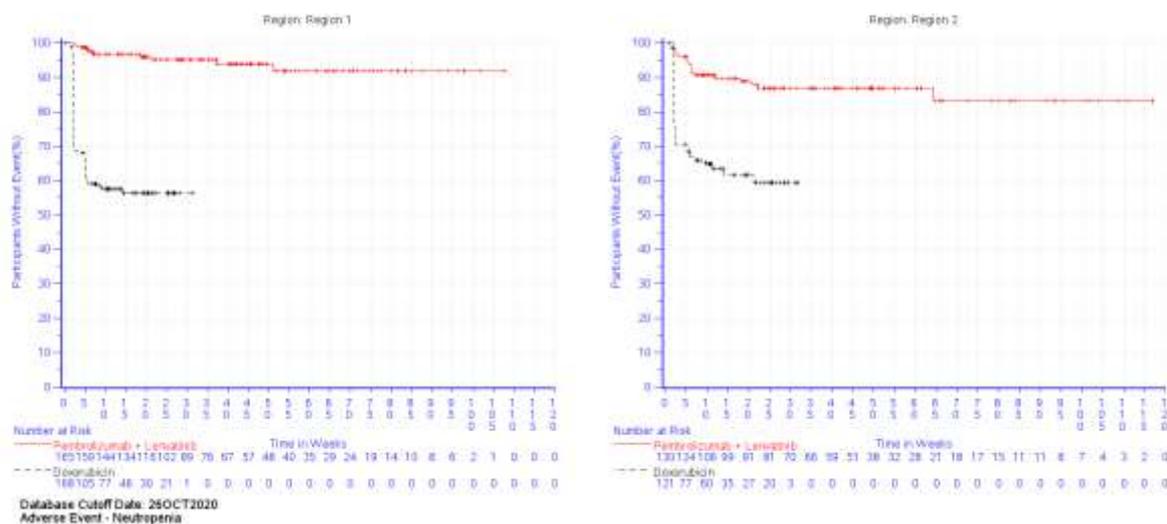


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

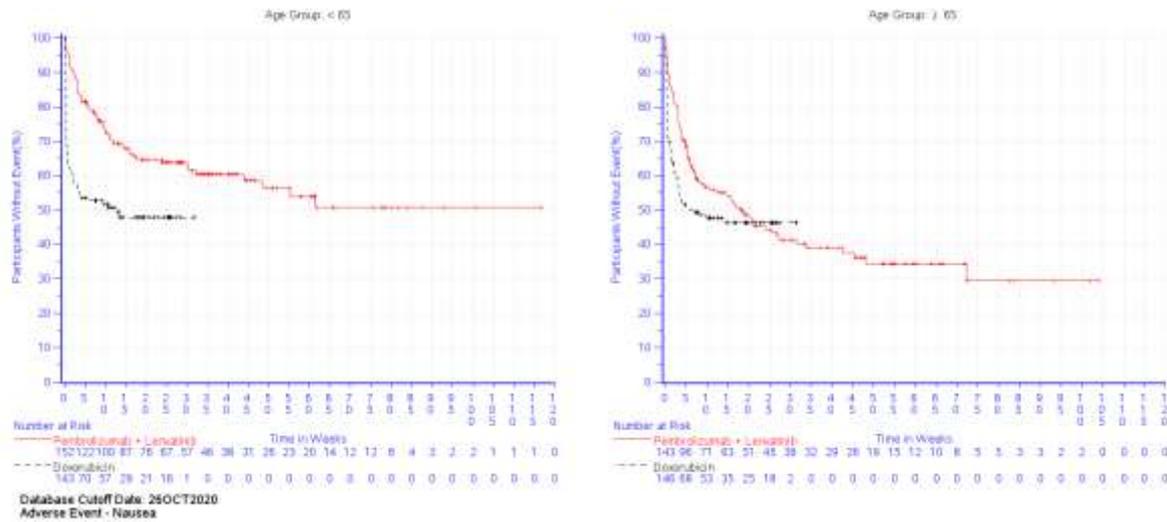


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

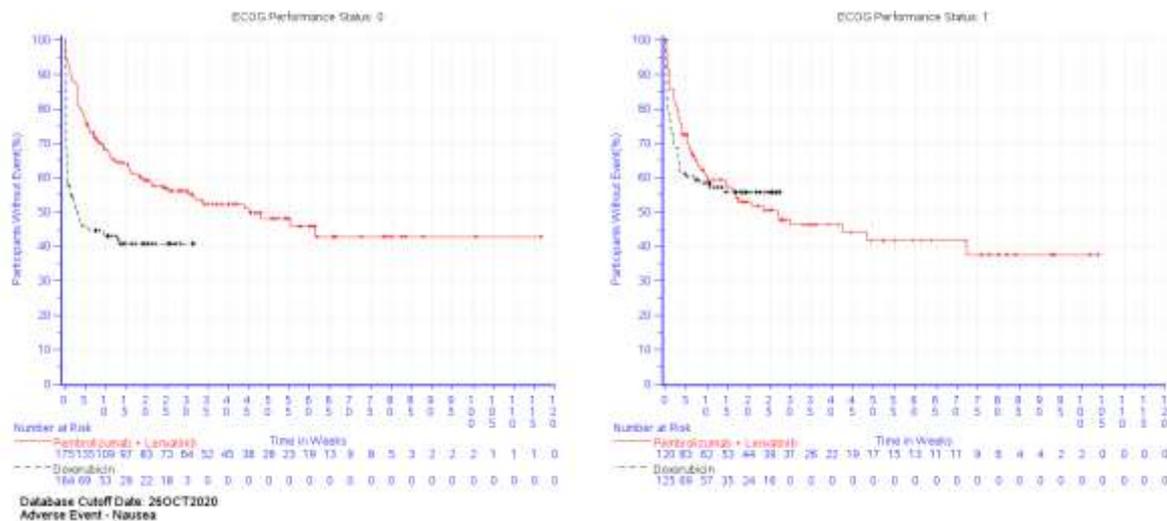


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Subgruppe ECOG Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

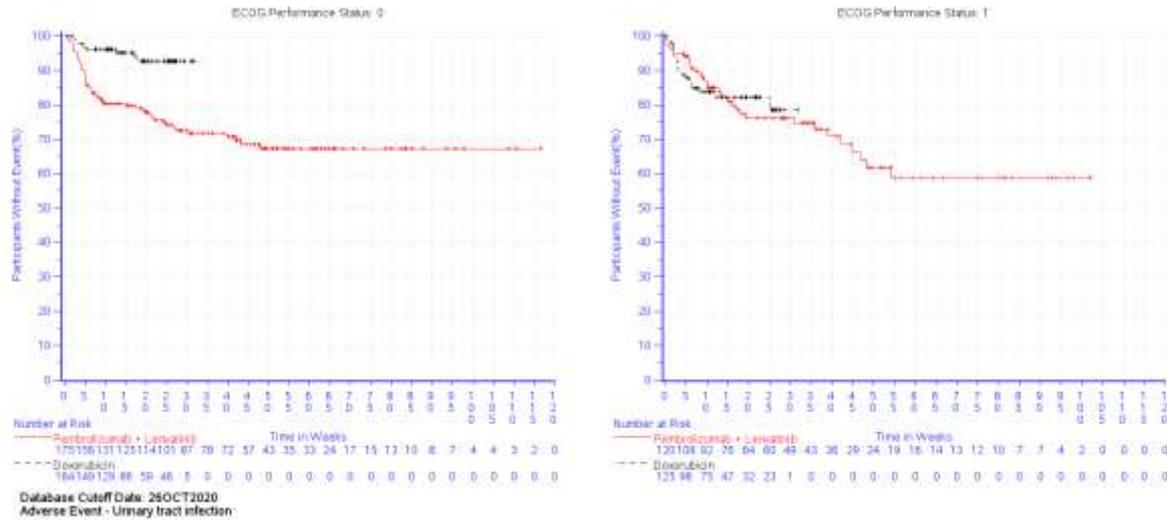


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

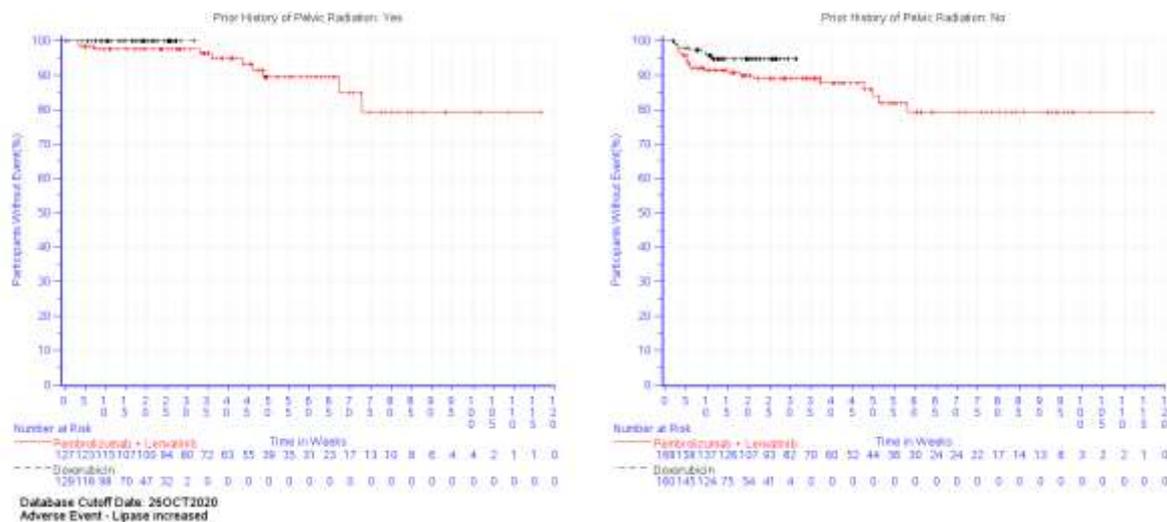


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Lipase erhöht“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

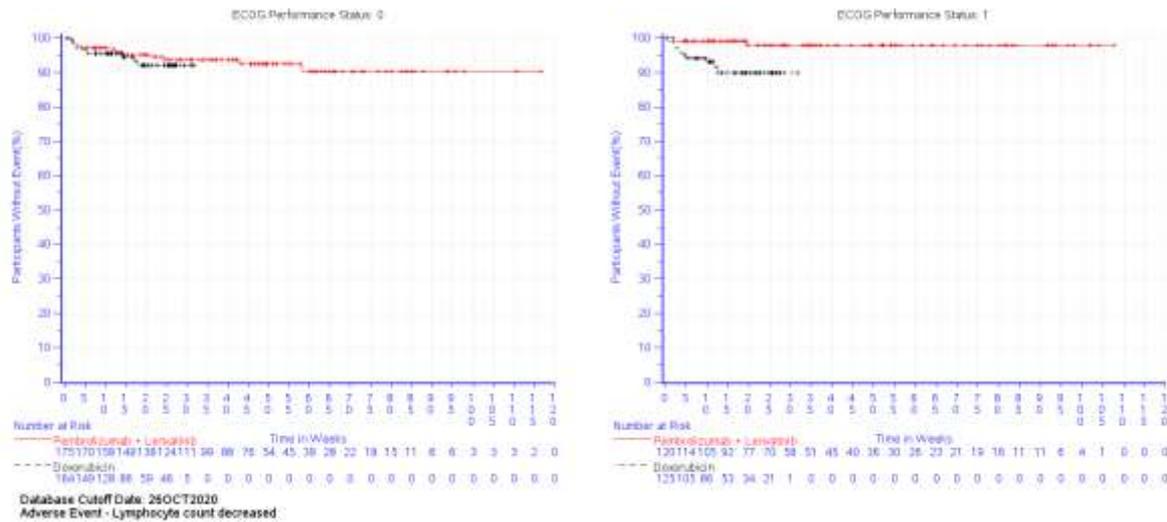


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

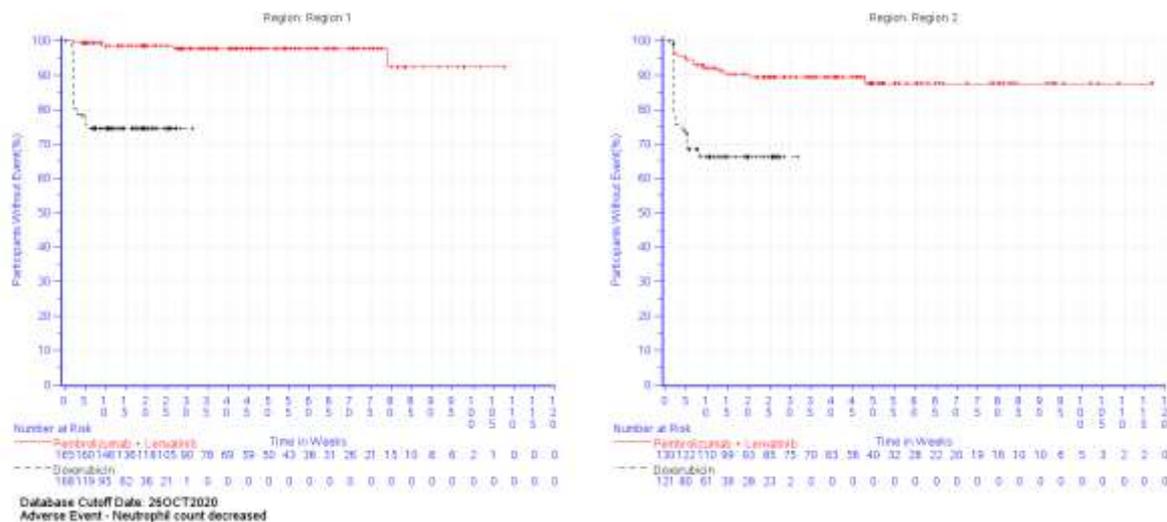


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

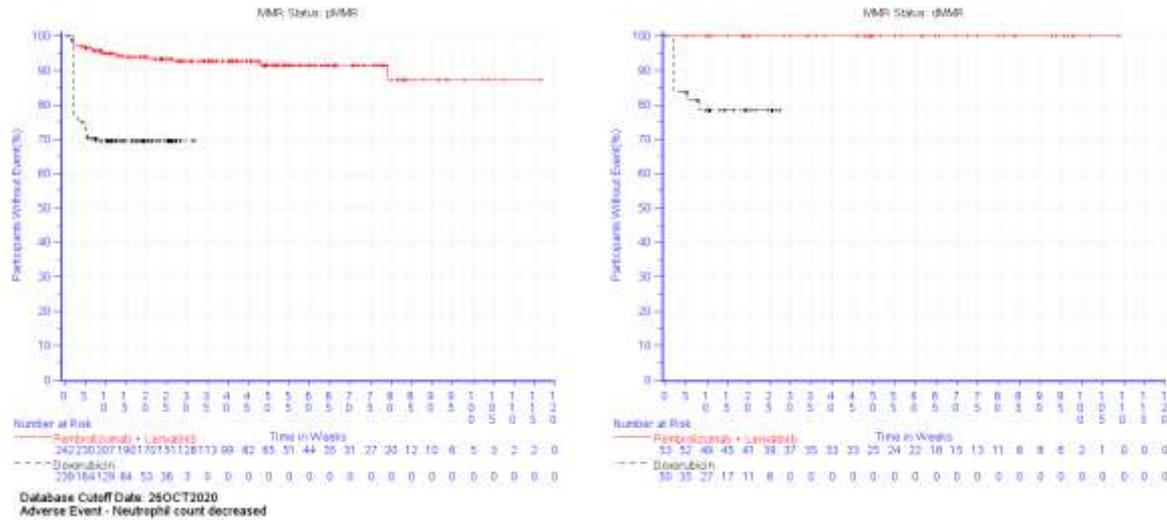


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“), Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 dMMR: Mismatch Repair Deficient; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient

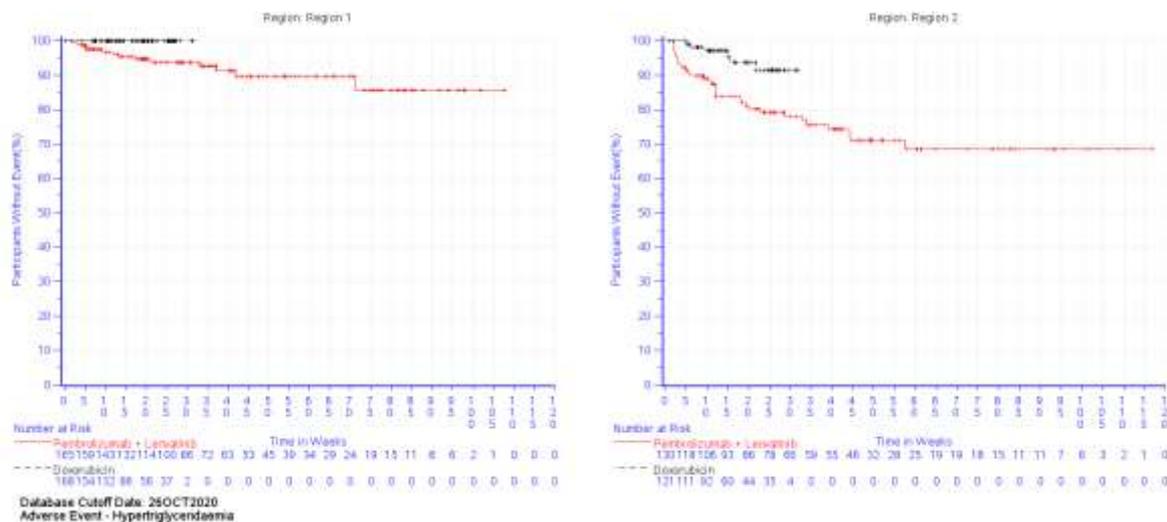


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Hypertriglyzeridämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

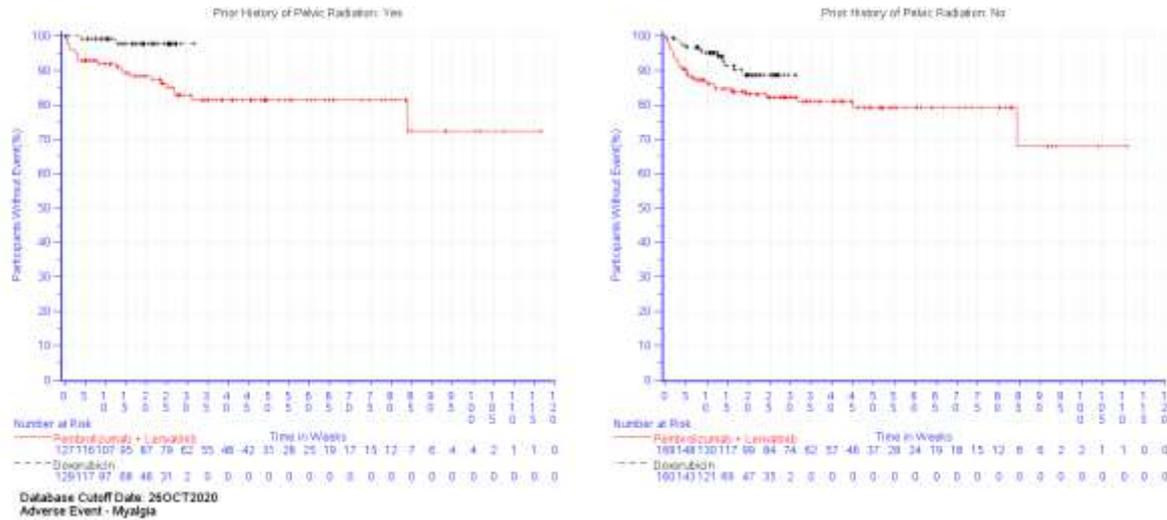


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Myalgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“), Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

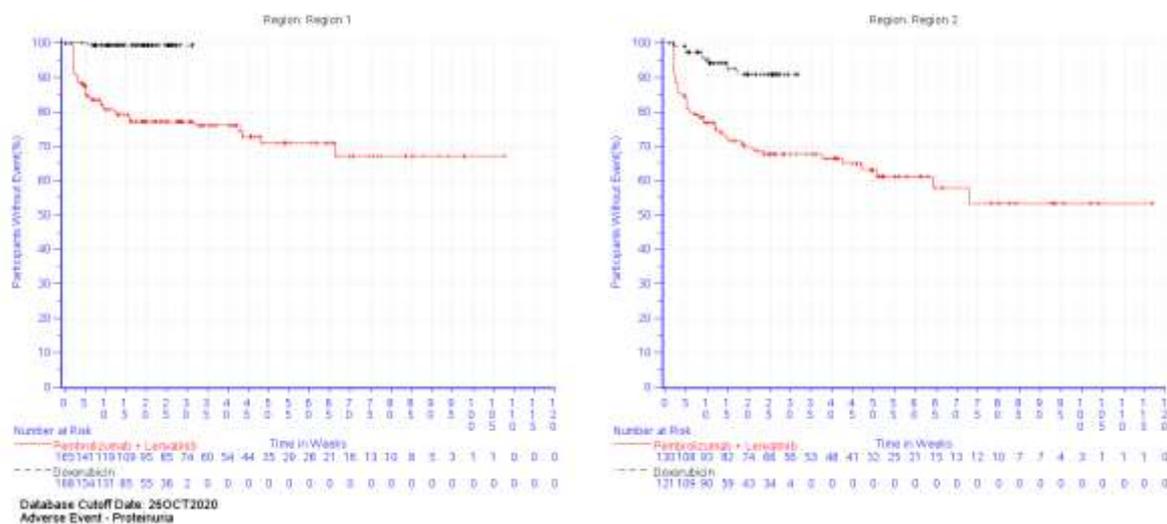


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

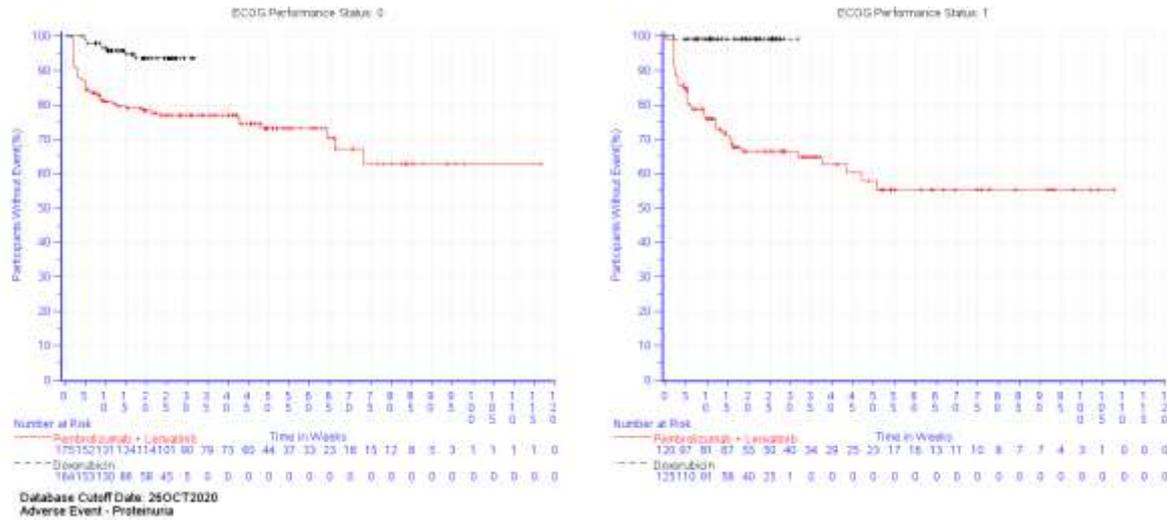


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“), Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

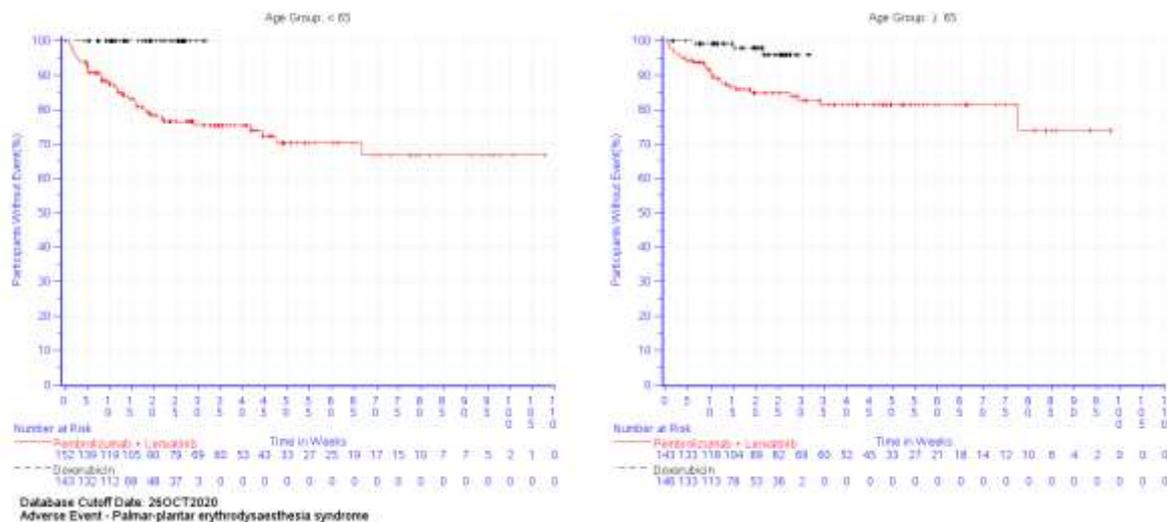


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

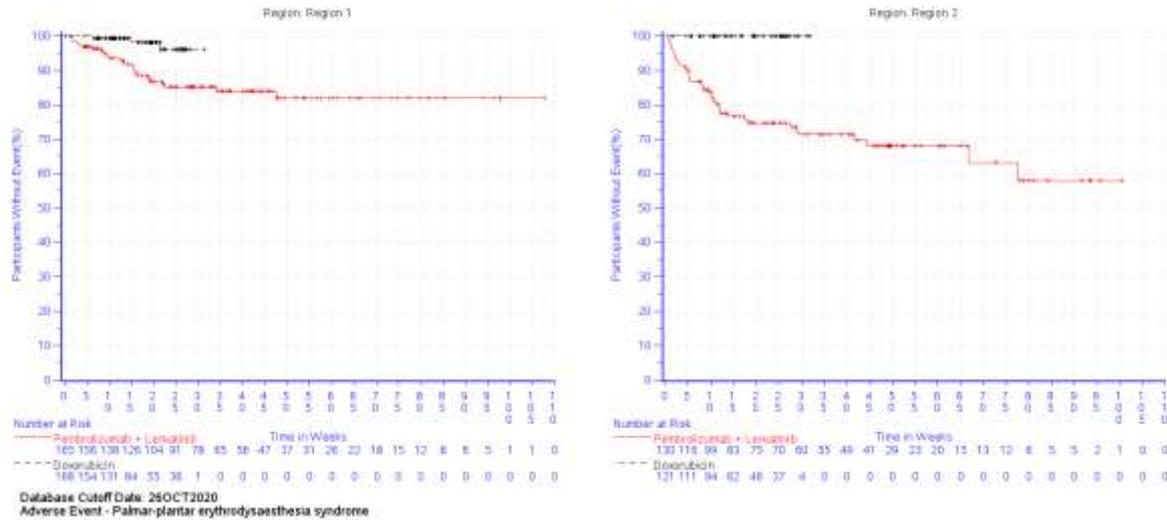


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für den PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“), Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktions-test ^e
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC^f: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Alter						
< 65	152 28 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	143 5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,18 [1,59; 10,98]	0,031
≥ 65	143 16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	146 11 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,53; 2,56]	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktions-test ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC^f: Gefäßerkrankungen								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	10 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	164	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,027
1	120	6 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	125	3 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,29; 5,89]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>f: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Alter“ ($p=0,031$). Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ gab es eine signifikante Interaktion mit dem Subgruppenmerkmal „ECOG-Leistungsstatus“ ($p=0,027$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: HR 2,13; 95 %-KI [1,18; 3,82]; SOC Gefäßerkrankungen: HR 4,53; 95 %-KI [1,30; 15,76], vgl. Tabelle 4-53) oder nicht statistisch signifikant bzw. nicht anwendbar. Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-69). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC zum jeweiligen Subgruppenmerkmal mit signifikanten Interaktionstests sind in Abbildung 4-177 und Abbildung 4-178 dargestellt.

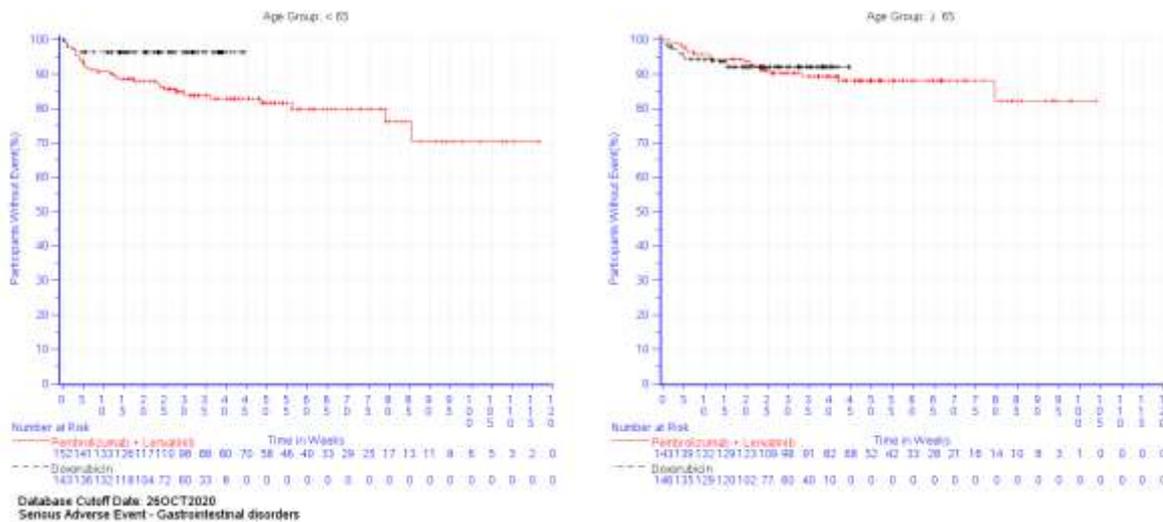


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

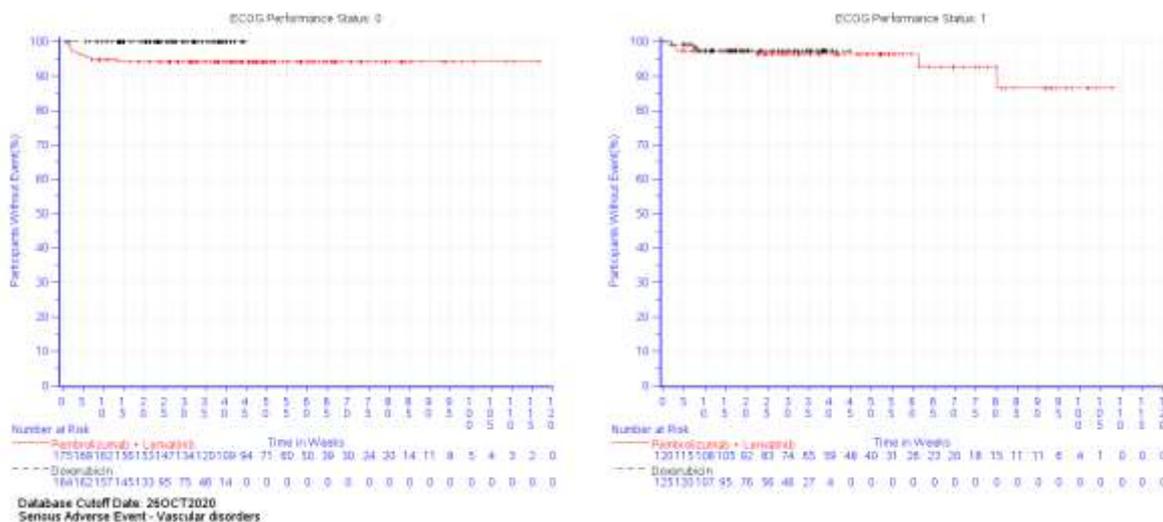


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a			Doxorubicin ^a			Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
SOC^f: Untersuchungen								
Region								
Region 1	165	37 (22,4)	Nicht erreicht [72,9; -]	16 8	56 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,19; 0,50]	0,032
Region 2	130	61 (46,9)	46,0 [32,0; 81,0]	12 1	48 (39,7)	Nicht erreicht [18,3; -]	0,61 [0,40; 0,92]	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	40 (31,5)	77,1 [67,1; -]	12 9	29 (22,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,35; 1,04]	0,012
Nein	168	58 (34,5)	Nicht erreicht [47,9; -]	16 0	75 (46,9)	19,1 [8,1; -]	0,37 [0,26; 0,55]	
SOC^f: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Region								
Region 1	165	12 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 8	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,62; 6,36]	0,049
Region 2	130	10 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 1	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC^f: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Vorherige Strahlentherapie des Beckens								
Ja	127	4 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 9	10 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,72]	0,044
Nein	168	13 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 0	8 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,30; 2,11]	
SOC^f: Gefäßerkrankungen								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	77 (44,0)	68,3 [33,9; -]	16 4	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	37,42 [9,17; 152,72]	< 0,001
1	120	38 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 5	10 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,13 [2,05; 8,33]	
a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüferbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.								
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population								

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
<p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>f: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für die SOC „Untersuchungen“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Region“ ($p=0,032$) und „vorherige Strahlentherapie des Beckens“ ($p=0,012$). Auch für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ gab es eine signifikante Interaktion mit der Region ($p=0,049$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (SOC Untersuchungen: HR 0,45; 95 %-KI [0,33; 0,61]; SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR 3,30; 95 %-KI [1,11; 9,85], vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant bzw. nicht anwendbar.

Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ gab es eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und vorheriger Strahlentherapie des Beckens ($p=0,044$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,44; 95 %-KI [0,21; 0,96], vgl. Tabelle 4-54).

Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ gab es eine signifikante Interaktion mit dem ECOG-Leistungsstatus ($p < 0,001$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 9,74; 95 %-KI [5,36; 17,71], vgl. Tabelle 4-54) und statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-70). Zusammenfassend konnte somit kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC zum jeweiligen Subgruppenmerkmal mit signifikantem Interaktionstests sind in Abbildung 4-179 bis Abbildung 4-183 dargestellt.

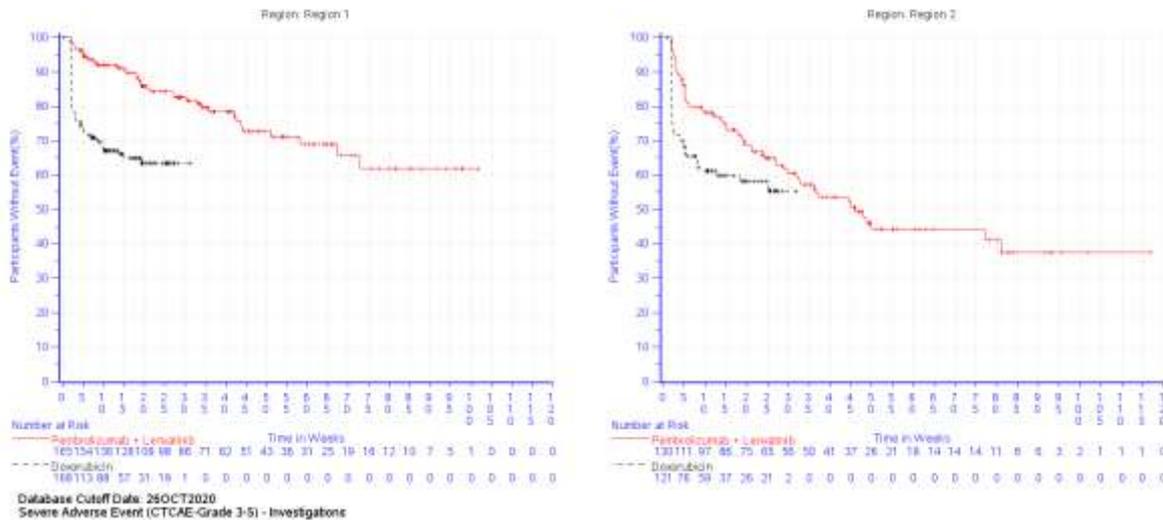


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

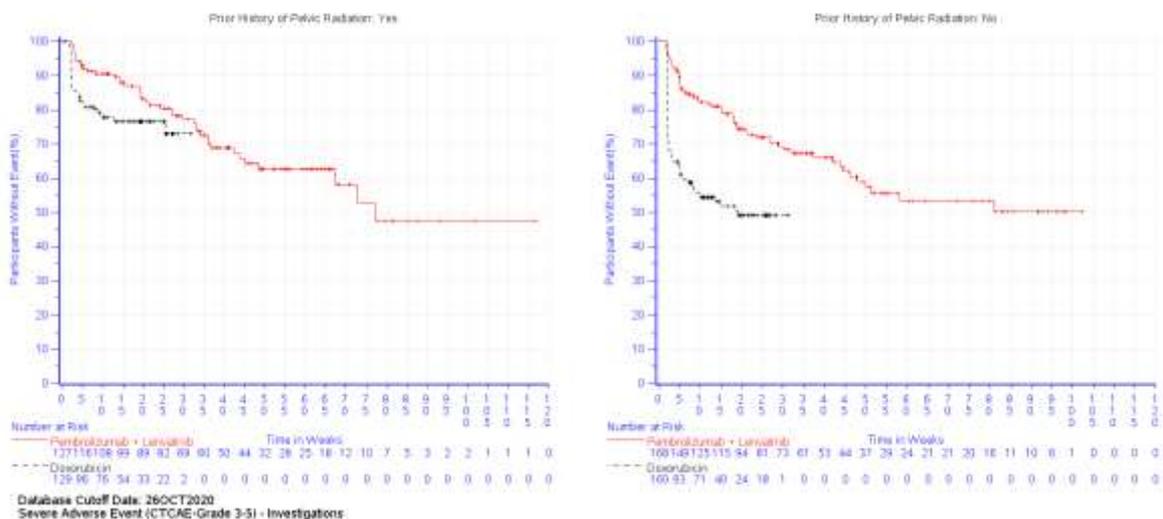


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“, Subgruppe vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

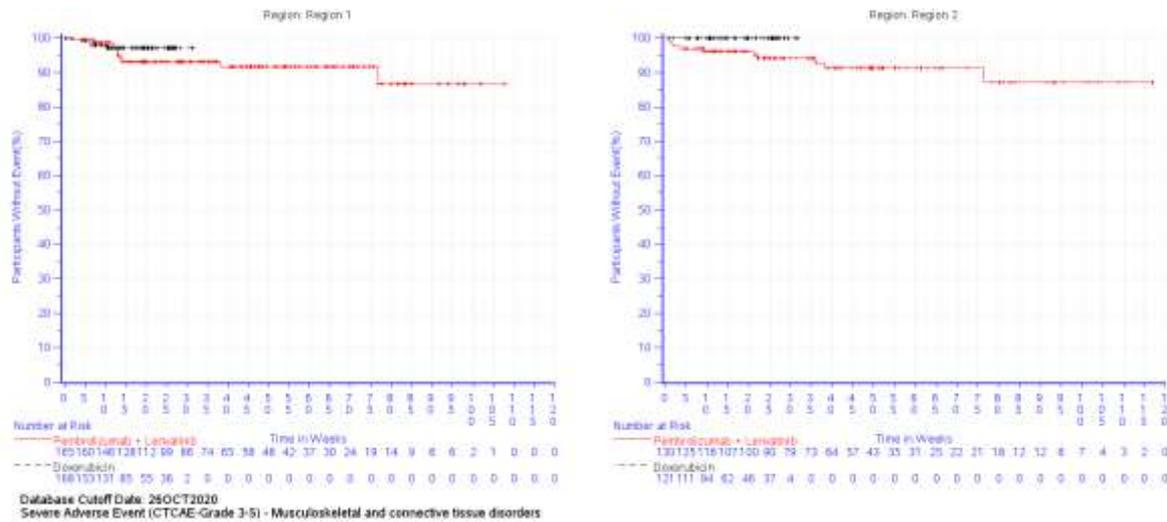


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, Subgruppe Region, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Datenschnitt: 26.10.2020)

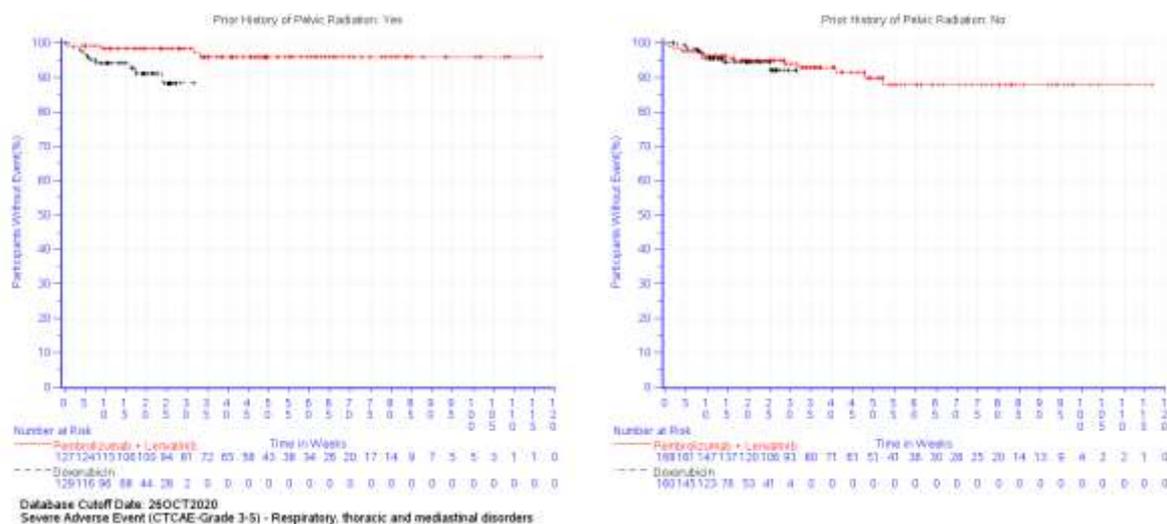


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe vorherige Strahlentherapie des Beckens, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Datenschnitt: 26.10.2020)

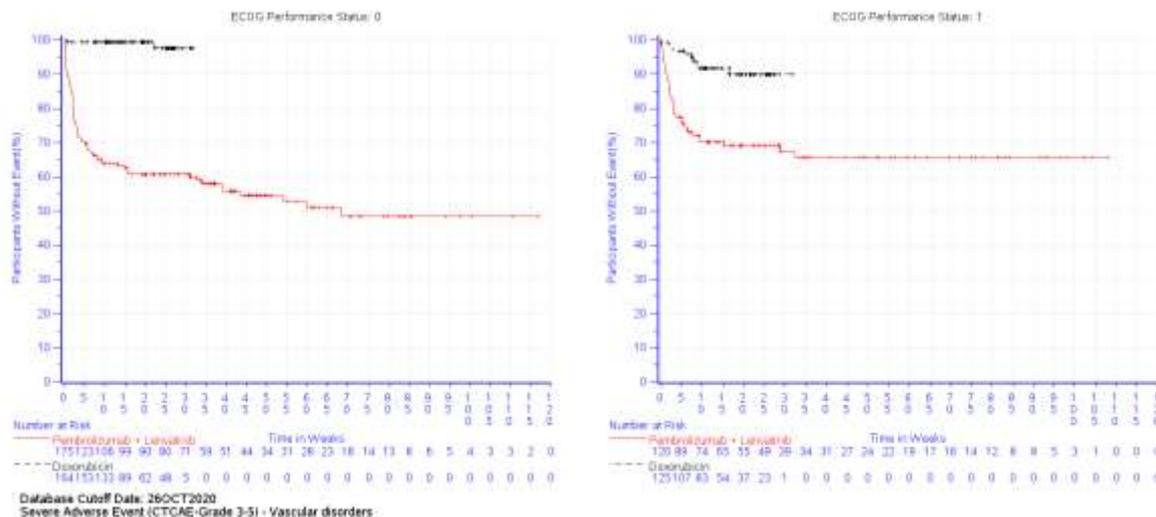


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Gefäßkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a	p-Wert für Interaktionstest ^e		
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT^f: Anämie								
Alter								
< 65	152	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	143	21 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,25; 0,98]	0,004
≥ 65	143	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	146	28 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,12 [0,04; 0,34]	

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Lenvatinib + Pembrolizumab ^a		Doxorubicin ^a		Lenvatinib + Pembrolizumab ^a vs. Doxorubicin ^a		p-Wert für Interaktionstest ^e	
	N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT^f: Appetit vermindert								
Alter								
< 65	152	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	143	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [0,68; 15,05]	0,049
≥ 65	143	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	146	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
MMR-Status								
pMMR	242	22 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	239	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,012
dMMR	53	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	50	2 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,35; 9,50]	
SOC: Gefäßerkrankungen, PT^f: Hypertonie								
ECOG-Leistungsstatus								
0	175	74 (42,3)	Nicht erreicht [39,0; -]	164	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	36,04 [8,83; 147,18]	0,049
1	120	36 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	125	5 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	7,91 [3,09; 20,23]	
<p>a: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>f: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>								

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für den PT „Anämie“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Alter“ ($p=0,004$). Auch für den PT „Appetit vermindert“ gab es eine signifikante Interaktion mit dem Alter, ebenso wie mit dem MMR-Status (Alter: $p=0,049$; MMR-Status: $p=0,012$). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (PT Anämie: HR 0,29; 95 %-KI [0,17; 0,50]; PT Appetit vermindert: HR 8,42; 95 %-KI [1,98; 35,90], vgl. Tabelle 4-54) oder nicht anwendbar.

Für den PT „Hypertonie“ gab es eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem ECOG-Leistungsstatus ($p=0,049$). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 16,00; 95 %-KI [7,44; 34,44], vgl. Tabelle 4-54) und statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen zum Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-70). Zusammenfassend konnte somit kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT zum jeweiligen Subgruppenmerkmal mit signifikanten Interaktionstests sind in Abbildung 4-184 bis Abbildung 4-187 dargestellt.

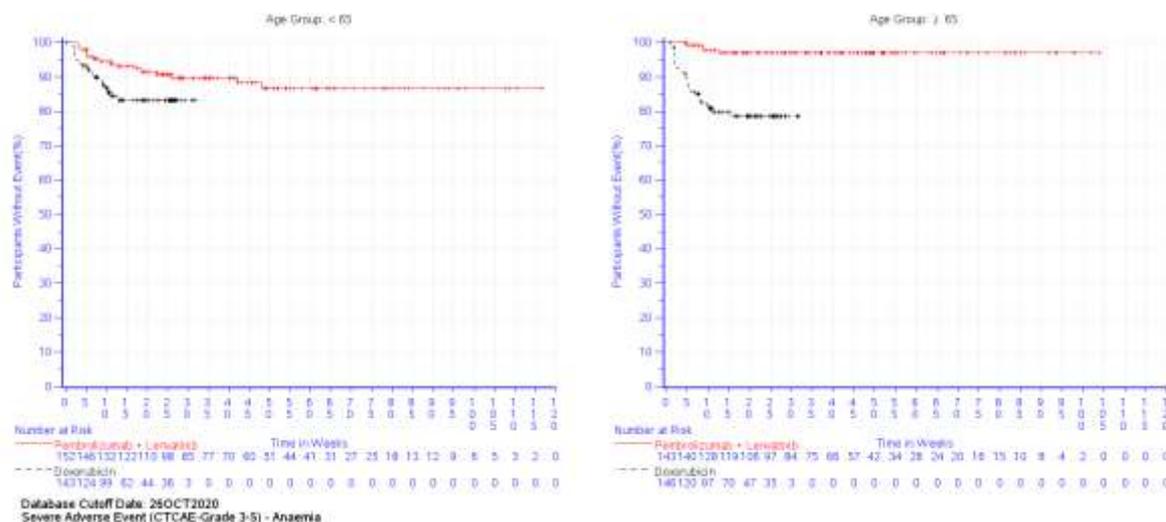


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Anämie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

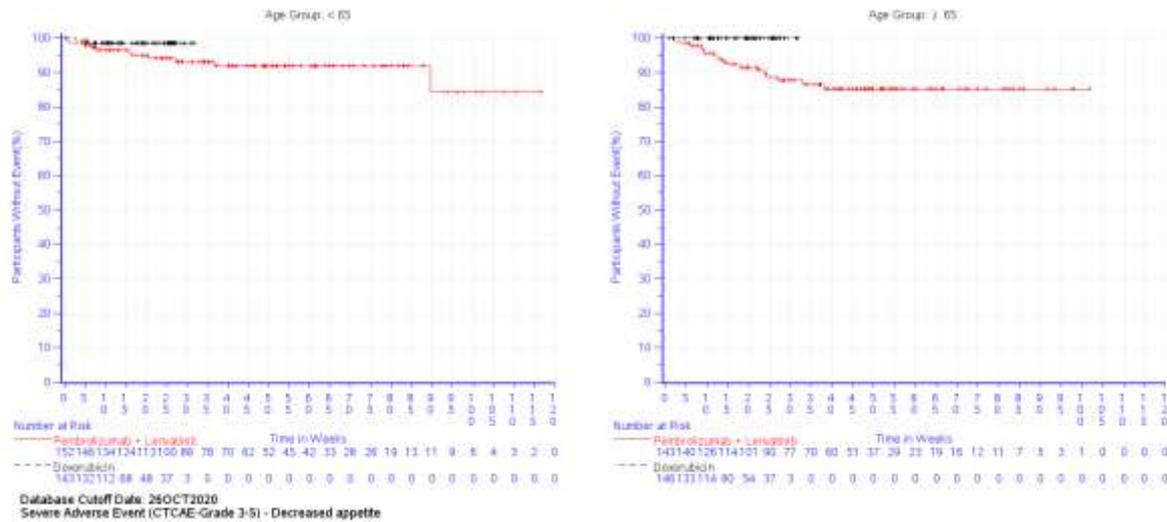


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe Alter, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

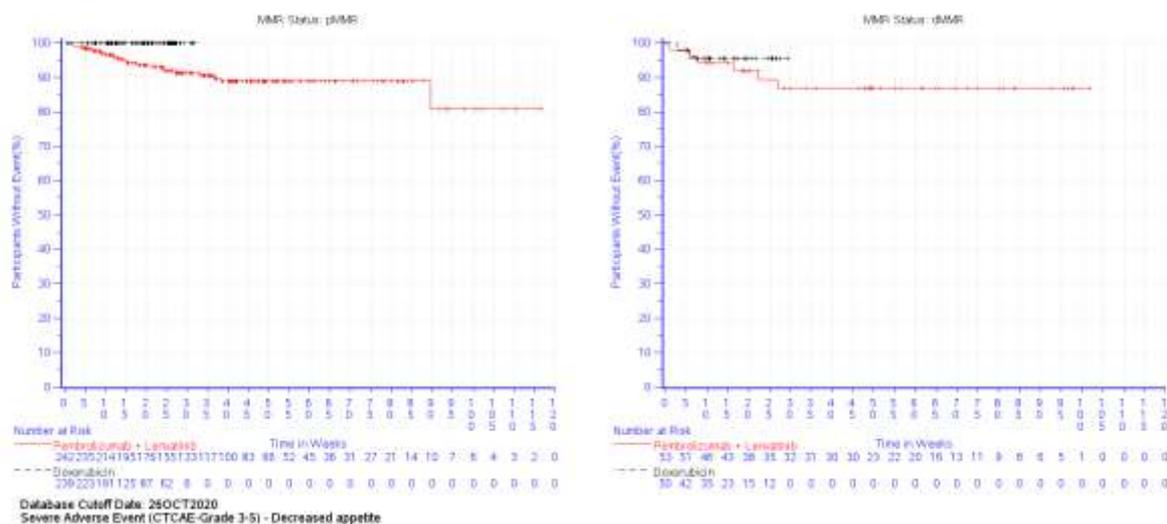


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Subgruppe MMR-Status, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)

dMMR: Mismatch Repair Deficient; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient

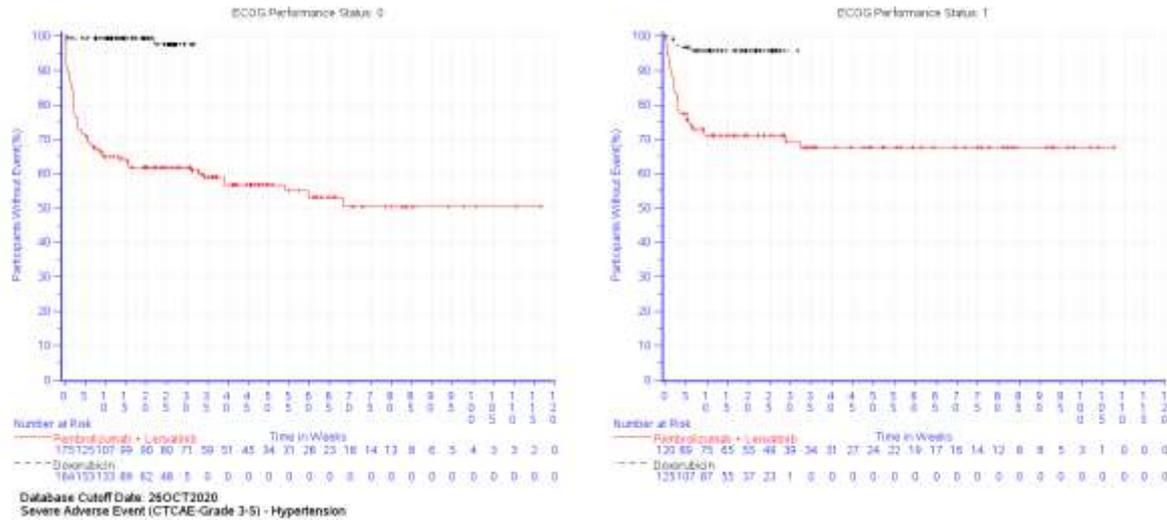


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Hypertonie“ (SOC „Gefäßerkrankungen“, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus, aus RCT (Studie 309) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 26.10.2020)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-81: Übersicht der eingeschlossenen Studie 309

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Eisai Inc. 2021)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2018, 2019, 2021)	nein	ja (MSD Sharp & Dohme Corp 2021a, 2021b, 2021c, 2021d, 2021e, 2021f, 2021g)
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 0.**

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

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dargelegt. Im Rahmen der TPC betrachtet der G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren (G-BA 2021c):

- „Endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat,
 - Megestrolacetat;
- Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
 - Carboplatin in Kombination Paclitaxel;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine.“

Aus Sicht von Eisai ist die ZVT für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, TPC unter besonderer Berücksichtigung von Doxorubicin. Weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sind als nachrangig zu betrachten. Die Bestimmung von BSC als Teil der ZVT durch den G-BA ist für Eisai nicht hinreichend nachvollziehbar. Aufgrund der herausragenden Rolle von Doxorubicin in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC hält Eisai den vorgelegten Single-Komparator Vergleich gegenüber Doxorubicin für hinreichend geeignet, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden. Doxorubicin ist im EC eine der am besten untersuchten Substanzen und weist somit eine vergleichsweise hohe Evidenzbasis im AWG auf. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Studien, die Doxorubicin als Vergleichssubstanz enthalten (Aapro 2003; Brooks 2019; Fleming 2007; McMeekin 2015; Thigpen 1994; Thigpen 2004). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab wurden vom pharmazeutischen Unternehmen darüber hinaus aktuelle Daten zur Versorgungssituation in Deutschland und in anderen Ländern präsentiert, die zeigen, dass Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen / rezidivierenden EC ist (G-BA 2021a). Des Weiteren wird Doxorubicin als eine der wirksamsten Therapien im Rahmen der Leitlinie ESGO, ESTRO und ESP vom Dezember 2020 hervorgehoben (Concin 2021). Die herausragende Rolle von

Doxorubicin wird aus Sicht von Eisai zusätzlich durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien unterstrichen, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind (G-BA 2021a). Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab anhand eines direkten Vergleichs gegenüber TPC mit Doxorubicin dargestellt.

Die Studie 309 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Patientinnen wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der zwei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm B: TPC [Doxorubicin oder Paclitaxel]). Die Stratifizierung erfolgte zunächst nach dem Faktor MMR-Status („pMMR“ vs. „dMMR“). Nur bei den Patientinnen, die zum pMMR Stratum gehören, wurden die weiteren Stratifizierungsfaktoren ECOG PS („0“ vs. „1“), geografische Region („Region 1“ [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] “ vs. „Region 2“ [Rest der Welt]) und vorherige Strahlentherapie des Beckens („ja“ vs. „nein“) mit „Behandlungsarm“ als Kovariate berücksichtigt. Die Randomisierung wurde zentral über ein IRT System durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Patientinnen betrachtet, die vor der Randomisierung gemäß der Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes Doxorubicin zugewiesen wurden. Die Population beinhaltet eine Patientin, für die der Prüfarzt vor Randomisierung eine Monotherapie mit Paclitaxel ausgewählt hatte, die jedoch mit Doxorubicin behandelt wurde. Diese Patientin wurde in der Datenbank als Doxorubicin-zugewiesene Teilnehmerin auf Grundlage des TEA erfasst. Somit setzt sich die nutzenbewertungsrelevante ITT-Population aus 298 Patientinnen, die für eine Behandlung mit Doxorubicin geeignet sind und durch die Randomisierung Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, und 307 Patientinnen, die für Doxorubicin vorgesehen waren, zusammen. Somit wurde die Randomisierung in der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Teilpopulation adäquat durchgeführt und die rein zufällig erfolgte Gruppenteilung realisiert.

Die statistischen Methoden der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden a priori als auch post-hoc definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit und den Subgruppenanalysen – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z.B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses auch bei einem Open-Label-Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patientin noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen einschloss. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes

Verzerrungspotenzial vor. Zudem handelt es sich beim OS um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher ein herausragendes Therapieziel darstellt und als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt gilt (IQWiG 2011).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST bzw. iRECIST v.1.1). Eine Einflussnahme der Patientin oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression mittels BICR bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Das Verzerrungspotenzial der PRO Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS ist jeweils als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten jeweils auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des jeweiligen PRO Instruments vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 08.10.2021), einer Recherche in Studienregistern (Stand 08.10.2021) und auf der Internetseite des G-BA (18.10.2021) sowie

einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 08.10.2021) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Die Kriterien, welche in der EMA-Guidance „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ festgelegt sind, können durch die Erteilung einer Zulassung auf Basis einer Phase-III-Studie als gegeben erachtet werden. Damit erfüllt die Studie 309 die Anforderungen der EMA vollumfänglich und rechtfertigt eine Berücksichtigung in der Kategorie „hohe Ergebnissicherheit“. Durch die Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b für den Nachweis eines Zusatznutzens sind somit die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TPC wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Hinweises beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusatznutzenableitung für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT TPC

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2019). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin, welches aufgrund seiner herausragenden Rolle in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC hinreichend geeignet ist, einen direkten Vergleich gegenüber TPC zu ermöglichen.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, Open-Label Phase 3 Studie 309 (Evidenzstufe 1b), die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, bewertet.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Doxorubicin als herausragender Vertreter einer TPC hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS und den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin hinsichtlich des Endpunkts OS analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand der statistischen Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS und der Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 und des Fragebogens EQ-5D VAS betrachtet. Wie auch schon in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einen direkt erlebbaren Erfolg für die Patientin darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise

lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Zusatznutzen anhand der statistischen Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin hinsichtlich der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 abgeleitet. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit werden für die Endpunkte Time-To-first-Event-Analysen herangezogen.

Mortalität

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich bezüglich des HR ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie für den Datenschnitt 26.10.2020 basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR=0,49; 95 % KI [0,39; 0,61]; $p < 0,001$). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, betrug 51 % gegenüber Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Lenvatinib und Pembrolizumab 64,1 %, unter Doxorubicin 42,1 %, zu Monat 24 41,0 % versus 16,9 %. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

Morbidität

In der Analyse des Endpunkts PFS auf Basis des BICR per iRECIST der Studie 309 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 3,5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 26.10.2020 (7,2 Monaten (95 %-KI [5,7; 7,6]) gegenüber Doxorubicin (3,7 Monate; 95 %-KI [3,3; 3,9]), was nahezu einer Verdopplung der progressionsfreien Zeit entspricht. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,47; 95 %-KI [0,39; 0,58]; $p < 0,0001$). Die Robustheit des Ergebnisses der Analyse wird durch die ergänzende Analyse zur ORR, die ein mehrfach höheres Ansprechen unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin zeigte, bestätigt. Insgesamt zeigte sich bezüglich des Endpunkts PFS eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Dyspnoe“ (HR 0,67; 95 %-KI [0,52; 0,88]; $p=0,003$) und „Verstopfung“ (HR 0,70; 95 %-KI [0,55; 0,89]; $p=0,003$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Diarrhö“ (HR 1,46; 95 %-KI [1,14; 1,87]; $p=0,003$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Dyspnoe“ betrug dabei 8,35 Monate (95 %-KI [5,65; 11,04]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 3,78 Monate (95 %-KI [2,60; 4,93]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,57 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom „Dyspnoe“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala „Verstopfung“ betrug der absolute Vorteil 2,63 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (4,86 Monate; 95 %-KI [3,48; 6,11]) im Vergleich zu Doxorubicin (2,23 Monate; 95 %-KI [1,94; 3,06]). Bezüglich der Skala „Diarrhö“ betrug der absolute Nachteil 1,74 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (3,29 Monate; 95 %-KI [2,76; 3,94]) im Vergleich zu Doxorubicin (5,03 Monate; 95 %-KI [3,48; -]). Hinsichtlich der Symptome „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitverlust“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Dyspnoe“ und „Verstopfung“ eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in den für die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,41; 0,70]; $p < 0,001$), „Haarausfall“ (HR 0,12; 95 %-KI [0,09; 0,17]; $p < 0,001$) und „Geschmacksveränderung“ (HR 0,73; 95 %-KI [0,58; 0,91]; $p=0,006$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Muskulärer Schmerz“ (HR 1,33; 95 %-KI [1,03; 1,72]; $p=0,028$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ betrug dabei 6,34 Monate (95 %-KI [4,21; -]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 2,10 Monate (95 %-KI [1,48; 2,37]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,24 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala

„Haarausfall“ betrug der absolute Vorteil 11,69 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (12,45 Monate; 95 %-KI [8,25; -]) im Vergleich zu Doxorubicin (0,72 Monate; 95 %-KI [0,72; 0,76]). Bezüglich der Skala „Geschmacksveränderung“ betrug der absolute Vorteil 0,2 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (1,61 Monate; 95 %-KI [1,41; 2,10]) im Vergleich zu Doxorubicin (1,41 Monate; 95 %-KI [0,95; 1,45]). Bezüglich der Skala „Muskulärer Schmerz“ betrug der absolute Nachteil 0,96 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (2,10 Monate; 95 %-KI [1,48; 2,76]) im Vergleich zu Doxorubicin (3,06 Monate; 95 %-KI [2,33; 4,63]). Hinsichtlich der Symptome „Lymphödem“, „Urologische Beschwerden“, „Gastrointestinale Beschwerden“, „Sexuelle Probleme“, „Rücken- und Beckenschmerzen“ und „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ und „Haarausfall“ eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für das Symptom „Geschmacksveränderung“ liegt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Bezüglich des Symptoms „Muskulärer Schmerz“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die Analyse des Fragebogens EQ-5D bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS zeigte für die Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Auch die Analysen des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-EN24 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien SUE weder einen geringeren noch größeren Schaden für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. In der Kategorie schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Doxorubicin (HR 0,69; 95 %-KI [0,58; 0,83]). In der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Doxorubicin (HR 2,23; 95 %-KI [1,41; 3,55]). Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-93: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR=0,49 [0,39; 0,61]; p<0,001 18,5 vs. 10,0 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS (BICR per RECIST)	HR=0,47 [0,39; 0,58]; p<0,0001 7,2 vs. 3,7 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	HR=1,01 [0,83; 1,22]; p=0,957 1,35 vs. 1,18 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	HR=0,82 [0,66; 1,01]; p=0,062 2,10 vs. 1,54 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schmerz	HR=1,11 [0,90; 1,38]; p=0,320 1,48 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	HR=0,67 [0,52; 0,88]; p=0,003 8,35 vs. 3,78 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	HR=0,97 [0,76; 1,24]; p=0,812 3,52 vs. 4,04 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	HR=1,22 [0,99; 1,51]; p=0,068 1,64 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Verstopfung	HR=0,70 [0,55; 0,89]; p=0,003 4,86 vs. 2,23 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Diarrhö	HR=1,46 [1,14; 1,87]; p=0,003 3,29 vs. 5,03 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	HR=0,77 [0,59; 1,00]; p=0,051 4,11 vs. 2,56 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	HR=0,94 [0,69; 1,28]; p=0,703 9,73 Monate vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,712 4,17 vs. 4,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	HR=0,54 [0,41; 0,70]; p<0,001 6,34 vs. 2,10 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	HR=1,23 [0,43; 3,55]; p=0,701 3,55 vs. 4,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	HR=1,07 [0,81; 1,41]; p=0,644 4,11 vs. 4,60 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert medianer Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	HR=0,89 [0,66; 1,19]; p=0,427 11,27 vs. 6,11 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	HR=1,33 [1,03; 1,72]; p=0,028 2,10 vs. 3,06 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	HR=0,12 [0,09; 0,17]; p<0,001 12,45 vs. 0,72 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	HR=0,73 [0,58; 0,91]; p=0,006 1,61 vs. 1,41 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm im EQ-5D VAS	HR=0,82 [0,65; 1,04]; p=0,099 4,17 vs. 2,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	HR=1,18 [0,96; 1,46]; p=0,123 1,45 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsniveau	HR=0,95 [0,77; 1,17]; p=0,642 1,45 vs. 1,41 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	HR=0,82 [0,63; 1,06]; p=0,135 5,52 vs. 4,14 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	HR=0,93 [0,74; 1,16]; p=0,514 3,32 vs. 2,27 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	HR=0,89 [0,72; 1,10]; p=0,289 2,07 vs. 1,77 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	HR=1,02 [0,82; 1,26]; p=0,870 2,07 vs. 2,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	HR=1,00 [0,62; 1,62]; p=0,995 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	HR=1,10 [0,67; 1,80]; p=0,714 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	HR=1,67 [0,44; 6,29]; p=0,447 12,88 vs. 5,52 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		
Zeit bis zum ersten UE	HR=0,92 [0,78; 1,08] 0,6 vs. 0,4 Wochen	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten SUE	HR=1,26 [0,98; 1,63] 41,6 Wochen vs. nicht erreicht	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte	HR=2,23 [1,41; 3,55] 93 Wochen vs. nicht erreicht	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad \geq 3)	HR=0,66 [0,58; 0,83] 5,1 vs. 2,3 Wochen	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EN: Endometrial Cancer (Endometriumkarzinom); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale		

Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Haarausfall • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Körperwahrnehmung 	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Muskulärer Schmerz • UE, das zum Therapieabbruch führte (Hinweis)
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung • Schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Hinweis) 	
gering <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Geschmacksveränderung 	
nicht-quantifizierbar -	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie der für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 gezeigten Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an modernen Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin, welches aufgrund seiner herausragenden Rolle in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC hinreichend geeignet ist einen direkten Vergleich gegenüber TPC zu ermöglichen, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patientinnen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard, der Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen und der

Patientencharakteristika der Studie 309, die der deutschen Versorgungsrealität entsprechen, ohne Einschränkungen gegeben. Damit können Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gemäß der vorliegenden Indikation von dem belegten, erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab profitieren.

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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aapro M. S., Bolis G., van Wijk F. H. et al. 2003. *Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: Definite results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 14 (n.a.), S. 441–448.
2. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib"*. Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
4. Brooks R. A., Fleming G. F., Lastra R. R. et al. 2019. *Current recommendations and recent progress in endometrial cancer*. CA: a cancer journal for clinicians 69 (4), S. 258–279.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2011. *Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>, abgerufen am: 26.11.2021.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 26.11.2021.
7. Cella D., Michaelson M. D., Bushmakin A. G. et al. 2010. *Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis*. British journal of cancer 102 (4), S. 658–664.
8. Charo L. M. und Plaxe S. C. 2019. *Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019*. F1000Research 8, S. 1–13.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]): NCT03517449 / 2017-004387-35. E7080-G000-309 MK3475-775*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449>, abgerufen am: 26.11.2021.
10. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. J Clin Oncol 29 (1), S. 89–96.
11. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. 2016. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 27 (1), S. 16–41.
12. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. 2013. *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 24 (Supplement 6), S. vi33-vi38.
13. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. 2021. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 31 (1), S. 12–39.

14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland: 2011 - 2018, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf_amnog_2019_210x297.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
15. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
16. Eisai Inc. 2020. *Statistischer Analyseplan der Studie E7080-G000-309*. Data on file.
17. Eisai Inc. 2021. *Studienbericht der Studie E7080-G000-309*. Data on file.
18. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
19. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A: 2017-004387-35*. MK-3475-775/E7080-G000-309. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2017-004387-35, abgerufen am: 26.11.2021.
20. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
21. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
22. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
23. Fleming G. F. 2007. *Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (20), S. 2983–2990.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Dostarlimab (D-699)*. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Oktober 2021 von 11:05 bis 12:10 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-708/2021-10-25_Wortprotokoll_Dostarlimab_D-699.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im*

- Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.*
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib: Vom 6. November 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.*
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-357. Lenvatinib zur Behandlung des Endometriumkarzinoms. Data on file.*
28. Giesinger J. M., Kieffer J. M., Fayers P. M. et al. 2016. *Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust.* Journal of clinical epidemiology 69, S. 79–88.
29. Greimel E., Nordin A., Lanceley A. et al. 2011. *Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 47 (2), S. 183–190.
30. Hildebrandt T., Thiel F. C., Fasching P. A. et al. 2014. *Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany.* Anticancer research 34 (2), S. 829–835.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.*
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung, Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 151. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.*
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung, Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 206. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.*
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter:*

<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 26.11.2021.

35. Kato Y., Tabata K., Kimura T. et al. 2019. *Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway*. PloS one 14 (2), S. 1-18.
36. Koh W.-J., Abu-Rustum N. R., Bean S. et al. 2018. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 16 (2), S. 170–199.
37. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2018. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Version 1.0 - April 2018*. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
38. Makker V., Green A. K., Wenham R. M. et al. 2017. *New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers*. Gynecologic oncology research and practice 4 (19), S. 1–12.
39. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. 2015. *Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer*. Gynecologic oncology 138 (1), S. 18–23.
40. Medac 2020. *Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.11.2021.
41. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of clinical epidemiology 63 (8), S. e1-37.
42. MSD Sharp & Dohme Corp 2021a. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Efficacy Endpoints and Baseline Characteristics (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 16. Juli 2021. Data on file.
43. MSD Sharp & Dohme Corp 2021b. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Patient Reported Outcomes (PRO) Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) Analyses (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 16. Juli 2021. Data on file.
44. MSD Sharp & Dohme Corp 2021c. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Patient Reported Outcomes (PRO) Time to*

Event Analysis (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin Stand: 07. September 2021. Data on file.

45. MSD Sharp & Dohme Corp 2021d. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: PFS (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 30. August 2021. Data on file.
46. MSD Sharp & Dohme Corp 2021e. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Safety Analysis of Adverse Events (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 16. September 2021. Data on file.
47. MSD Sharp & Dohme Corp 2021f. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Subgroup Analyses – Efficacy and Patient Reported Outcomes (PRO) Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 16. Juli 2021. Data on file.
48. MSD Sharp & Dohme Corp 2021g. *Analysen zur Zulassungspopulation: Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib Advanced Endometrial Cancer. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol 775: Subgroup Analyses – Patient Reported Outcomes (PRO) Time to Event (Database Cutoff Date October 26, 2020), Population of Participants Pre-assigned to Doxorubicin* Stand: 20. Juli 2021. Data on file.
49. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* J Clin Oncol 16 (1), S. 139–144.
50. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health and quality of life outcomes 5 (70), S. 1–8.
51. Pickard A. S., Ray S., Ganguli A. et al. 2012. *Patient Reported Outcomes. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer.* Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (2), S. 305–311.
52. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMC Medicine 8 (18), S. 1-9.
53. Stukan M., Zalewski K., Mardas M. et al. 2018. *Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24).* European journal of cancer care 27 (1), S. 1–7.
54. Taylor M. H., Schmidt E. V., Dutcus C. et al. 2021. *The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors.* Future oncology (London, England) 17 (6), S. 637–647.

55. Thigpen J. T., Blessing J. A., DiSaia P. J. et al. 1994. *A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 12 (7), S. 1408–1414.
56. Thigpen J. T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. 2004. *Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 22 (19), S. 3902–3908.
57. Vergote I., Powell M. A., Teneriello M. G. et al. 2020. *Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer.* Gynecologic oncology 156 (3), S. 575–582.
58. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer: 2017-004387-35.* MK-3475-775/E7080-G000-309;118,808. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-ES>, abgerufen am: 26.11.2021.
59. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer: 2017-004387-35.* MK-3475-775/E7080-G000-309;118,808. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-FR>, abgerufen am: 26.11.2021.
60. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]): NCT03517449 / 2017-004387-35.* E7080-G000-309 MK3475-775. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517449>, abgerufen am: 08.10.2021.
61. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
62. Yang S., Souza P. de, Alemao E. et al. 2010. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha.* British journal of cancer 102 (10), S. 1456–1460.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.10.2021	
Zeitsegment	1946 to October 07, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp endometrial neoplasms/	23199
2	(endometr* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	43275
3	(uter* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	128672
4	1 or 2 or 3	159878
Intervention		
5	lenvatinib*.af.	1206
6	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	66
7	lenvatinib mesylat*.af.	7
8	lenvatinib mesilat*.af.	1
9	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1
10	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
11	Lenvima*.af.	18
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1221
Studientyp		
13	randomized controlled trial.pt.	545823
14	randomized.mp.	922721
15	randomised.mp.	116442
16	random.mp.	409212
17	placebo.mp.	229289
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	1360770
19	4 and 12 and 18	5
20	limit 19 to (english or german)	5

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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.10.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 October 07	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp endometrium carcinoma/	21677
2	exp endometrium tumor/	69947
3	exp endometrium cancer/	53798
4	(endometr* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	73684
5	(uter* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	150381
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	215267
Intervention		
7	lenvatinib*.af.	3751
8	exp lenvatinib/	3603
9	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	294
10	lenvatinib mesylat*.af.	15
11	lenvatinib mesilat*.af.	22
12	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	4
13	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
14	Lenvima*.af.	162
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	3802
Studientyp		
16	placebo*.mp.	482081
17	random*.tw.	1712666
18	double-blind*.tw.	223908
19	16 or 17 or 18	1976213
20	6 and 15 and 19	39
21	limit 20 to (english or german)	39

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		08.10.2021
Zeitsegment		September 2021
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	exp endometrial neoplasms/	652
2	(endometr* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	2775
3	(uter* adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	3733
4	1 or 2 or 3	6158
Intervention		
5	lenvatinib*.af.	417
6	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	96
7	lenvatinib mesylat*.af.	1
8	lenvatinib mesilat*.af.	22
9	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
10	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
11	Lenvima*.af.	11
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	421
13	4 and 12	23

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister/ Stu- dienergebnisdaten- bank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	08.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Endometrial Carcinoma [Condition or disease] AND Lenvatinib OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR Lenvima [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Endometrial+Carcinoma&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Lenvatinib+OR+E7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22E-7080%22+OR+%22Lenvatinib+mesilat%22+OR+Lenvima&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	08.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lenvatinib AND Endometr* Carcinoma OR Lenvatinib AND Endometr* cancer OR E7080 AND Endometr* Carcinoma OR E7080 AND Endometr* cancer OR E 7080 AND Endometr* Carcinoma OR E 7080 AND Endometr* cancer OR E-7080 AND Endometr* Carcinoma OR E-7080 AND Endometr* cancer OR Lenvima AND Endometr* Carcinoma OR Lenvima AND Endometr* cancer
Treffer	24 Einträge für 12 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(endometr* carcinoma AND Lenvatinib) OR (endometr* cancer AND Lenvatinib) OR (endometr* carcinoma AND Lenvima) OR (endometr* cancer AND Lenvima) OR (endometr* carcinoma AND E7080) OR (endometr* cancer AND E7080) OR (endometr* carcinoma AND E-7080) OR (endometr* cancer AND E-7080) OR (endometr* carcinoma AND "E 7080") OR (endometr* cancer AND "E 7080")
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28endometr*+carcinoma+AND+Lenvatinib%29+OR+%28endometr*+cancer+AND+Lenvatinib%29+OR+%28endometr*+carcinoma+AND+Lenvima%29+OR+%28endometr*+cancer+AND+Lenvima%29+OR+%28endometr*+carcinoma+AND+E7080%29+OR+%28endometr*+cancer+AND+E7080%29+OR+%28endometr*+carcinoma+AND+E-7080%29+OR+%28endometr*+cancer+AND+E-7080%29+OR+%28endometr*+carcinoma+AND+%22E+7080%22%29+OR+%28endometr*+cancer+AND+%E2%80%9CE+7080%E2%80%9D%29
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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

1. ClinicalTrialsGOV 2016. *Lenvatinib in Second Line Endometrial Carcinoma: NCT03005015*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-1528*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005015>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Lenvatinib in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression: NCT01111461*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-204*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111461>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Durvalumab and Lenvatinib in Participants With Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma: NCT04444193*. Studiennummer des Sponsors: *SHFMIH-IIT-2020-0005*. Shanghai First Maternity and Infant Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444193>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
4. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT04781088*. Studiennummer des Sponsors: *OSU-20172 NCI-2021-01256*. Floor Backes (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781088>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Weekly Paclitaxel for Patients With Recurrent Endometrial or Ovarian Cancer: NCT02788708*. Studiennummer des Sponsors: *OSU-15273 NCI-2016-00256*. Floor Backes (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788708>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
6. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001): NCT03884101 / 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: *7902-001 MK-7902-001 ENGOT-en9 194710*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884101>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

7. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) - China Extension Study: NCT04865289 / 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: 7902-001 China Extension MK-7902-001 ENGOT-en9 194710. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865289>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors: NCT03006887*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-115 KEYNOTE 523. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887>, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
9. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se: 2021-001009-56*. Studiennummer des Sponsors: MK-7684A-005. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www-test.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www-test.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
11. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-: 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: MK-7902-001. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www-test.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
12. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy: 2009-016858-41*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-204. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www-test.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41, abgerufen am: 08.10.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
13. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies: 2016-000461-23*. Studiennummer des Sponsors: CA209-627. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www-test.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-

000461-23, abgerufen am: 08.10.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

14. WHO ICTRP 2017. *Lenvatinib in Second Line Endometrial Carcinoma: NCT03005015*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-1528*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005015>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
15. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors: 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
16. WHO ICTRP 2017. *Study of Lenvatinib in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression: NCT01111461*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-204*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111461>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
17. WHO ICTRP 2020. *Durvalumab and Lenvatinib in Participants With Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma: NCT04444193*. Studiennummer des Sponsors: *SHFMIH-IIT-2020-0005*. Shanghai First Maternity and Infant Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444193>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
18. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT04781088*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2021-01256 OSU-20172*. Floor Backes (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04781088>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Weekly Paclitaxel for Patients With Recurrent Endometrial or Ovarian Cancer: NCT02788708*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-00256 OSU-15273*. Floor Backes (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788708>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
20. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001): NCT03884101 / 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: *194710 7902-001 ENGOT-en9 MK-7902-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884101>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
21. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) - China Extension Study: NCT04865289 / 2018-003009-24*. Studiennummer des Sponsors: *194710 7902-001 China Extension ENGOT-en9 MK-7902-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865289>,

abgerufen am: 08.10.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

22. WHO ICTRP 2021. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096 / 2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096>, abgerufen am: 08.10.2021. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 309

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Phase 3 Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom zu vergleichen.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, interventionelle, 1:1 randomisierte Open-Label Phase 3 Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (21.03.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland-spezifische Änderung zur Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen für HIV / HBV / HCV-Tests und Schwangerschaftstests beim Screening. <p>Änderung 2 (06.06.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Großbritannien-spezifische Änderung zur Berücksichtigung länderspezifischer Anforderungen für HIV / HBV / HCV-Tests beim Screening und der Verwendung von Verhütungsmitteln. <p>Änderung 3 (31.08.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globale Protokolländerung, um Klarheit hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Behandlungslinien, um für diese Studie zugelassen zu werden, zu erhalten. <p>Änderung 4 (01.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland-spezifische Änderung zur Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen für HIV / HBV / HCV-Tests und Schwangerschaftstests beim Screening und zur Übernahme der in Änderung 3 implementierten Änderungen, um Klarheit hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Behandlungslinien, um für diese Studie zugelassen zu werden, zu erhalten. <p>Änderung 5 (02.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Großbritannien-spezifische Änderung zur Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen für HIV / HBV / HCV-Tests und Schwangerschaftstests beim Screening und zur Übernahme der in Änderung 3 implementierten Änderungen, um Klarheit hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Behandlungslinien, um für diese Studie zugelassen zu werden, zu erhalten. <p>Änderung 6 (18.02.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des SAP, um eine Interims-Wirksamkeitsanalyse zur Bewertung der Überlegenheit von PFS und OS hinzuzufügen. <p>Änderung 7 (12.06.2020)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des SAP, um den Zeitplan der Interims-Wirksamkeitsanalyse nach Absprache mit den Gesundheitsbehörden zu überarbeiten. <p>Änderung 8 (15.06.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermöglichung des Cross Overs von TPC in den Lenvatinib + Pembrolizumab Arm zum Zeitpunkt der Progression und Streichung der Interimsanalyse 2, da die primären Endpunkte bereits erreicht wurden, einschließlich der finalen Analyse des PFS.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Weibliche Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Endometriumkarzinom waren für diese Studie zugelassen. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien galten zum Zeitpunkt des Screenings für jede Patientin.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom 2. Dokumentierter Nachweis eines fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Endometriumkarzinoms 3. Radiografischer Nachweis der Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie (Hinweis: Es gibt keine Einschränkung bezüglich einer vorherigen Hormontherapie) 4. Bereitstellung einer frischen oder archivierten Tumorprobe zur Bestimmung des DNA MMR-Status 5. Mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST 1.1, einschließlich einer nicht-nodalen Zielläsion ≥ 1 cm als längster Durchmesser und einer LN-Läsion $\geq 1,5$ cm in der Längsachse 6. ECOG PS von 0 oder 1 <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karzinosarkom (maligner gemischter Müllerischer Tumor), Endometrium-Leiomyosarkom und Endometrium-Stromasarkome 2. Patientinnen mit Metastasen im ZNS, außer die lokale Therapie ist abgeschlossen und die Einnahme von Kortikosteroiden für diese Indikation wurde mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung in dieser Studie beendet 3. Gastrointestinale Malabsorption, gastrointestinale Anastomose oder eine andere Erkrankung, welche die Absorption von Lenvatinib beeinträchtigen könnte 4. Vorbestehende gastrointestinale oder nicht gastrointestinale Fistel von Grad ≥ 3 5. Signifikante kardiovaskuläre Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Dosis des Studienmedikaments 6. Diagnose einer Immundefizienz oder Erhalt einer chronisch systemischen Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg eines Prednison-Äquivalents pro Tag) oder einer anderen Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Aktive Autoimmunerkrankung (mit Ausnahme von Psoriasis) mit einer systemischen Behandlung in den letzten zwei Jahren. Eine Ersatztherapie gilt nicht als systemische Behandlung</p> <p>8. Mehr als eine vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) für das Endometriumkarzinom. Die Patientinnen können bis zu zwei Regime der platinbasierten Chemotherapie erhalten haben, solange eine davon eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung war</p> <p>9. Vorherige Behandlung, die auf die VEGF-gesteuerte Angiogenese, einem Anti-Programmierten Zelltod-Ligand 1 (Programmed cell death ligand 1, PD-1), Anti-PD-L1 oder einem Anti-PD-L2 Wirkstoff abzielt</p> <p>10. Urinprotein ≥ 1 g/24 h</p> <p>11. Verlängerung der QT_c-Zeit auf > 480 ms</p> <p>12. LVEF unter dem institutionellen (oder lokalen Labor-) Normalbereich, bestimmt durch MUGA oder ECHO</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	<p>Multizentrisch</p> <p>167 Zentren in 21 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsarm A: Lenvatinib 20 mg einmal täglich oral + Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen intravenös</p> <p>Behandlungsarm B: TPC; entweder Doxorubicin 60 mg/m² (als Bolusinjektion intravenös., einstündige Infusion oder nach institutionellen Richtlinien) alle 3 Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m² (als einstündige intravenöse Infusion oder nach institutionellen Richtlinien) wöchentlich über drei Wochen lang und einer Woche Pause</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bestimmt durch den BICR gemäß RECIST 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt. • OS, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. <p>Sekundäre Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, definiert als Anteil der Patientinnen mit einem CR oder PR, bestimmt durch den BICR gemäß RECIST 1.1. • HRQoL wurde anhand des globalen Scores des EORTC QLQ-C30 beurteilt. • Inzidenz von TEAE, SUE und immunbedingten UE. • Anteil der Patientinnen, die die Studienbehandlung aufgrund von TEAE abbrechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von Toxizität, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Patientinnen die Studienbehandlung aufgrund von TEAE abbrechen. • Plasmakonzentration von Lenvatinib gegenüber der Zeit. Das Ziel war die Charakterisierung der Populations-Pharmakokinetik von Lenvatinib bei gleichzeitiger Verabreichung von Pembrolizumab bei pMMR Patientinnen und bei Patientinnen aus der Gesamtpopulation. • Clearance und AUC für Lenvatinib. <p>Explorative Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, definiert durch den Anteil der Patientinnen mit einem CR oder PR, beurteilt vom Prüfarzt gemäß RECIST 1.1. • PFS, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bestimmt durch den Prüfarzt gemäß RECIST 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt. • DOR, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bestimmt durch den BICR und die Prüfarztbeurteilung der objektiven radiografischen Krankheitsbeurteilung gemäß RECIST 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt. • DCR, definiert als der Anteil von Patientinnen mit CR, PR oder stabilem Krankheitsverlauf ($SD \geq 7$ Wochen nach Randomisierung) als insgesamt bestes Ansprechen; beurteilt durch BICR und den Prüfarzt gemäß RECIST 1.1. • CBR, definiert als der Anteil von Patientinnen mit CR, PR oder mit SD (Dauer der SD ≥ 23 Wochen nach Randomisierung) als insgesamt bestes Tumoransprechen; beurteilt durch den BICR und den Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1. • PFS, ORR, DOR, DCR und CBR bestimmt durch die Beurteilung des Prüfarztes gemäß iRECIST. PFS gemäß iRECIST wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten bestätigten iPD oder bis zum Zeitpunkt des Todes (abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt). • HRQoL wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (andere als der globale Score), EORTC QLQ-EN24 und EuroQoL EQ-5D-5L bewertet. • PFS2, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, bestimmt durch den Prüfarzt, bei der nächsten Behandlungslinie oder Tod (abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Molekulare (genomische, metabolische und / oder proteomische) Determinanten des Ansprechens oder der Resistenz auf Behandlungen, unter Verwendung von Blut und / oder Tumorgewebe.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wird auf Basis der primären Endpunkte PFS und OS geschätzt. Insgesamt werden ca. 780 Patientinnen (660 pMMR und 120 dMMR Patientinnen) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Berechnungen der Stichprobengröße und der Power basieren auf den pMMR Patientinnen.</p> <p>Es wurde geschätzt, dass 526 OS-Ereignisse erforderlich sind, um einen statistisch signifikanten Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen unter folgenden Annahmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau: 0,0245; Power: 90 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> HR = 0,75 Die erste Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn ca. 368 OS-Ereignisse beobachtet wurden Die zweite Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn ca. 463 OS-Ereignisse beobachtet wurden Verwendung der Alpha-spending Funktion nach Lan-DeMets mit Grenzen nach O'Brien-Fleming <p>Bei 660 Patientinnen wurde angenommen, dass die 526 OS-Ereignisse 43 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin erreicht werden.</p> <p>Es wurde geschätzt, dass 564 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um einen statistisch signifikanten Unterschied, unter der Annahme HR = 0,55, zu beobachten (einseitiges Signifikanzniveau: 0,0005; Power: > 99 %).</p> <p>Die finale PFS-Analyse soll zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse für das OS 27 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin durchgeführt werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind zwei Interimsanalysen in dieser Studie geplant. Die Interimsanalyse 2 wird nicht durchgeführt, da die primären Endpunkte bereits mit der Interimsanalyse 1 erreicht wurden.</p> <p>Interimsanalyse 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeitpunkt: Soll durchgeführt werden, nachdem ca. 368 OS-Ereignisse bei den pMMR Patientinnen beobachtet wurden und mindestens 6 Monate, nachdem die letzte Patientin randomisiert wurde Primärer Zweck: Finale Wirksamkeitsanalyse für PFS und Interims-Wirksamkeitsanalyse für OS <p>Interimsanalyse 2:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt: Soll durchgeführt werden, nachdem ca. 463 OS-Ereignisse bei den pMMR Patientinnen beobachtet wurden und mindestens 12 Monate, nachdem die letzte Patientin randomisiert wurde • Primärer Zweck: Interims-Wirksamkeitsanalyse für OS
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patientinnen wurden nach einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 einem der zwei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm B: TPC).</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMR Status (pMMR oder dMMR) • ECOG PS-Status (0 oder 1) • geografische Region (Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt) • Vorherige Strahlentherapie des Beckens (ja oder nein). <p>Zunächst wurden die Patientinnen nur nach MMR Status stratifiziert. Innerhalb der pMMR Stratifizierung wurden die Patientinnen weiter stratifiziert nach ECOG PS-Status, geografischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens. Insgesamt wurden 9 Strata für diese Studie verwendet.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screeningnummer in eine Randomisierungsnummer umgewandelt, sofern die Patientin randomisiert wurde. Diese Nummer wird vom Personal des Prüfzentrums auf der Teilnehmeridentifikationskarte eingetragen.</p> <p>Die Teilnehmeridentifikationskarte enthält Kontaktinformationen für die unverblindete Notrufzentrale, sodass ein medizinischer Betreuer im Notfall Informationen zur Studienbehandlung einholen kann, wenn der Prüfarzt nicht erreichbar ist.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer</p>	MSD erstellt die randomisierten Zuteilungspläne für die Zuweisung der Studienbehandlung und die Randomisierung wird im IRT implementiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, waren weder das Studienpersonal noch die Patientinnen, der Sponsor und MSD verblindet hinsichtlich der Studienbehandlung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Lenvatinib: Einnahme von zwei 10 mg Kapseln oral mit Wasser (mit oder ohne Nahrung)</p> <p>Pembrolizumab: 30-minütige intravenöse Infusion</p> <p>TPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin Hydrochlorid: Intravenöser Bolus oder einstündige Infusion • Paclitaxel: Einstündige intravenöse Infusion
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im PFS wurde unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests (basierend auf den Stratifizierungsfaktoren) berechnet. • Für die Ermittlung des PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. • Das HR zwischen den Behandlungsarmen und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression ermittelt (basierend auf den Stratifizierungsfaktoren). Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die nicht-parametrische Kaplan-Meier Methode wird zur Schätzung der Überlebenskurven verwendet. • Der Behandlungsunterschied wird anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests basierend auf den Stratifizierungsfaktoren berechnet. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards mit „Behandlung“ als Kovariate basierend auf den Stratifizierungsfaktoren berichtet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen ohne dokumentierten Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Datum des letzten bekannten Kontakts zensiert. • Die RMST Methode kann für das OS durchgeführt werden, um den möglichen nicht-proportionalen Hazard-Effekt zu berücksichtigen. <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich von ORR zwischen den Behandlungsarmen wird nach den stratifizierten Methoden von Miettinen und Numminen berechnet. • Die Differenz in der ORR und dem dazugehörigen 95 %-KI mit einer Gewichtung nach Stichprobengröße wird berichtet. <p>HRQoL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen zur HRQoL werden zusammenfassende Statistiken der Scores für die abgeleiteten Funktions- / Symptomskalen nach dem Scoring Manual und der Scores für den globalen Gesundheitszustand für jeden Behandlungsarm zu jedem Zeitpunkt zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden das HR und das zweiseitige 95 %-KI für den Vergleich von PFS, beurteilt durch den BICR, und OS zwischen Arm A und Arm B in Forest Plots für die Subgruppen dargestellt. Das mediane PFS und 95 %-KI werden für alle Subgruppen angegeben.</p> <p>Für die Sicherheitsendpunkte werden alle TEAE, TEAE mit CTCAE Grad 3 und 4 und behandlungsbedingten SUE für die Subgruppen zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersklasse (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Ethnische Gruppe (Weiß, Asiatisch, Andere) • Geografische Region (Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel; Region 2: Rest der Welt) • MMR-Status (pMMR, dMMR) <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Um die Robustheit von PFS gemäß RECIST 1.1 basierend auf dem BICR zu untersuchen, werden zwei Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Zensierungsregeln durchgeführt. Die erste Sensitivitätsanalyse betrachtet Patientinnen, die mehr als eine Krankheitsbeurteilung (mit oder ohne anschließenden Tod oder Progression) verpassen. Die zweite Sensitivitätsanalyse betrachtet Patientinnen, die die Behandlung abbrechen oder eine Krebsbehandlung nach Absetzen der studienspezifischen Behandlung beginnen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-188 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede	a) Anzahl aller randomisierten Patientinnen: N = 827

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A = 411 • Arm B = 416 <p>b) Anzahl der Patientinnen, die die geplante Behandlung erhalten haben: N = 794</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A = 406 • Arm B = 388 <p>c1) Anteil der Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N = 827</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A = 411 • Arm B = 416 <p>c2) Anteil der Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums OS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N = 827</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A = 411 • Arm B = 416 <p>Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N = 794</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A = 406 • Arm B = 388
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Arm A, N = 282</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N = 73 (18,0 %) • Klinische Progression: N = 15 (3,7 %) • Komplettes Ansprechen: N = 2 (0,5 %) • Entscheidung des Arztes: N = 4 (1,0 %) • Progressive Erkrankung: N = 170 (41,9 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 18 (4,4 %) <p>Arm B, N = 285</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N = 33 (8,5 %) • Klinische Progression: N = 24 (6,2 %) • Komplettes Ansprechen: N = 3 (0,8 %) • Non-Compliance mit dem Studienmedikament: N = 1 (0,3 %) • Krebstherapie außerhalb der Studie: N = 2 (0,5 %) • Entscheidung des Arztes: N = 20 (5,2 %) • Progressive Erkrankung: N = 173 (44,6 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 29 (7,5 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	<p>Der erste Besuch der ersten Patientin fand am 11.06.2018 statt.</p> <p>Das Screening findet zwischen Tag -28 und Tag -1 statt.</p> <p>Die Behandlungsphase beginnt zum Zeitpunkt der Randomisierung und endet mit dem Abschluss der letzten Behandlungsvisite.</p> <p>Die Crossover-Phase ermöglicht es Patientinnen im Arm B (TPC), die eine vom Prüfarzt definierte Krankheitsprogression aufweisen und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten und der Nachbeobachtung	Zulassungskriterien sowie weitere Faktoren erfüllen, in Arm A (Lenvatinib + Pembrolizumab) zu wechseln. Die Nachbeobachtungsphase zur Wirksamkeit beginnt am Tag nach der letzten Behandlungsvisite und dauert an, solange die Patientin lebt, bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse des OS oder wenn alle Patientinnen die Studienbehandlung abgebrochen haben, es sei denn, die Patientin zieht ihr Einverständnis zurück oder ist „Lost-to-follow-up“.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Daten basieren auf der ersten geplanten Interimsanalyse mit dem 26.10.2020 als Datum des Datenschnitts. Es wird erwartet, dass die Studie etwa 43 Monate erfordert vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die erste Patientin bis zum letzten studienbezogenen Anruf oder Besuch der letzten Patientin.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AUC: Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve); BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Tumoransprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); dMMR: Mismatch Repair Deficient; DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension-5 Level; g: Gramm; h: Hour (Stunde); HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; iPD: Immunerelated Progressive Disease; iRECIST: Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; LN: Lymph Node (Lymphknoten); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurfraction); m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MMR: Mismatch Repair; ms: Millisekunde; MUGA: Multiple Gated Acquisition Scanning; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PR: Partial Response (teilweises Tumoransprechen); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RMST: Restricted Mean Survival Time; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

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

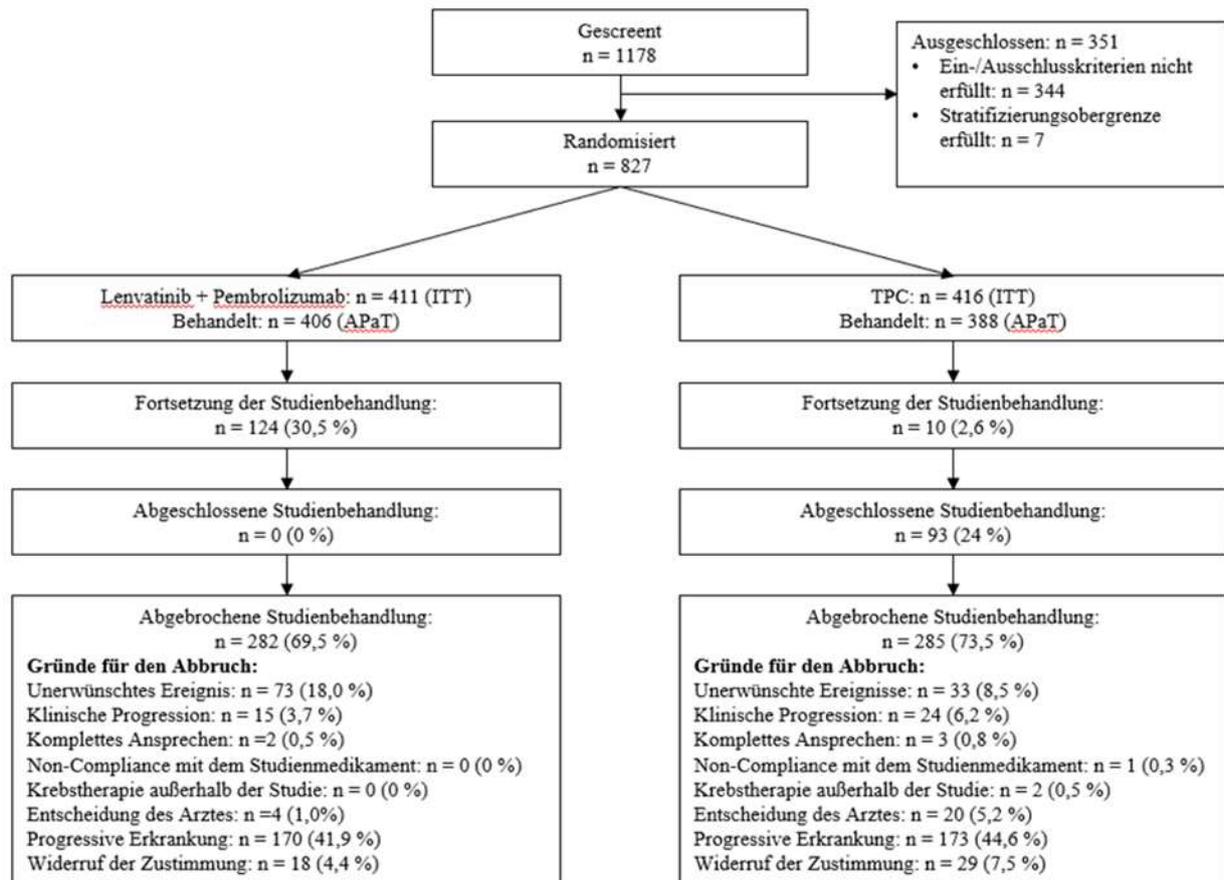


Abbildung 4-188: Flow-Chart der Patientinnen in der Studie 309

APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-to-treat; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)

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 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 309

Studie: E7080-G000-309

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Data on file: Clinical Study Report, E7080-G000-309 (Eisai Inc. 2021)	309

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral über ein IRT (Interactive Response Technology) System durchgeführt.

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 Randomisierung wurde zentral über ein IRT (Interactive Response Technology) System durchgeführt.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die formale Qualität der Studie 309 ist im Sinne der EbM als sehr gut anzusehen, da die Randomisierung zentral unter Verwendung eines IRT (Interactive Response Technology) System durchgeführt wurde. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die Intention To Treat [ITT]-Population herangezogen. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die Intention To Treat [ITT]-Population herangezogen. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST bzw. iRECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression mittels BICR bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analysen des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik als hoch eingestuft.

Endpunkt: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrical Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) – Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen des EORTC QLQ-EN24 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Symptomatik als hoch eingestuft.

Endpunkt: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysen des EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben

und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D VAS vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patienten der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) –Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysen des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität und Funktion als hoch eingestuft

Endpunkt: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) – Funktionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysen des EORTC QLQ-EN24 wurden auf Basis der Daten der Patienten der FAS-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-EN24 – Funktionen ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis der FAS-Population, d.h. aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-EN24 – Funktionen vorlag. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in die sie randomisiert wurden. In Übereinstimmung mit den CSR-PRO-Analysen wurden Patientinnen mit mindestens einer PRO-Bewertung nach der Baseline in den Analysen berücksichtigt. Dies entspricht mehr als 70, aber weniger als 95 % der Patientinnen der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden, erhöht aber das Verzerrungspotenzial nicht weiter. Es lagen keine weiteren

Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-EN24 – Funktionen als hoch eingestuft

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysen erfolgten auf Basis des APaT, in das alle Patientinnen aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter

Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analysen erfolgten auf Basis des ApaT-Population, in das alle Patientinnen aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
