Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kisplyx®)

Eisai GmbH

Modul 4 B

In Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **22**
Abkürzungsverzeichnis **42**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **46**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 47
4.2 Methodik 55
4.2.1 Fragestellung 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 58
4.2.3 Informationsbeschaffung 64
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 65
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 67
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 68
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 72
4.2.5.3 Meta-Analysen 85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 120
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 121
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 124
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT 128

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 174
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit - RCT ... 192
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 286
4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT ... 296
4.3.1.3.2.2 Morbidität – RCT ... 299
4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 324
4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit ... 336
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 435
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 435
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 435
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 435
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 436
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 437
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 442
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 444
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 445
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 447
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 447
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 466
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 468
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 468
4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 476
4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 521
4.3.2.1.3.4 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 536
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 547
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 548
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 548
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 548
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 549
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 550
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 550
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 551
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 551
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 553
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 553
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 554
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 554
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 554
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 554

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 556
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 562
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 562
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 562
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 563
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 563
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 564
4.6 Referenzliste ... 565
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 572
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 584
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 590
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 592
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 662
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 698

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 48

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT gegenüber dem Brückenkomparator Sunitinib für den indirekten Vergleich 49

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene 51

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 61

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT gegenüber dem Brückenkomparator Sunitinib für den indirekten Vergleich 63

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie 307 zu Baseline 73

Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie 307 88

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts OS 124

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 28.08.2020) 126

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts PFS 128

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 130

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 132

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 133

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts FKSI-DRS 134

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des FKSI-DRS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 138

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 141

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik 143

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-35: 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 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 147

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30

(Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 159

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS ... 165

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des EQ-5D aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 169

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 170

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 172

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus ... 174

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 176

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 177

Tabelle 4-47: 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 (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 178

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 187

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit ... 192

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 194

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens

1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 197

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 207

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 245

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 250

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 261

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 266

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 266

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 272

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 274

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 277

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten AEOSI aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 280

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 282

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 283

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 288

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie 307 und Subgruppenmerkmale 289

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 296

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 299

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 301

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 302

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 304

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 307

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 308

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 310

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 311

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 313

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 314

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 317

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 321

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 324

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 327

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 329

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 330

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 333

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 334

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 336

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 337

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 339

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Augenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 340

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 341

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 343

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 344

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 347

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 350

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 352

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 353

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND

mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Stomatitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 355

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 356

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 357

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysgeusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 359

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 360

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 366

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 368

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ageusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 369

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 370

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 371

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 373

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 374

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 377

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 379

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Pruritus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 381

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 383

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag makulo-papulös“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 385

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 387

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 388

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Abdominalschmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 389

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 391

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND

mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 392

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypercholesterinämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 395

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 397

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 398

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 399

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 401

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 402

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 403

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 405

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 406

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 412

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 415

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 417

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 418

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 421

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 423

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 424

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 425

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 427

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 428

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 429

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 430

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 432

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 433

Tabelle 4-143: Übersicht der eingeschlossenen Studie 307 ... 435

Tabelle 4-144: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den indirekten Vergleich ... 437

Tabelle 4-145: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den indirekten Vergleich ... 437

Tabelle 4-146: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich ... 443

Tabelle 4-147: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich ... 444

Tabelle 4-148: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich ... 446

Tabelle 4-149: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche ... 448

Tabelle 4-150: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche ... 451

Tabelle 4-151: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche 452

Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche ... 466

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 468

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 469

Tabelle 4-155: Operationalisierung des Endpunkts OS ... 470

Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche ... 470

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation ... 472

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) 472
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) 472
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation 473
Tabelle 4-161: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a). 473
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) (Datenschnitt: 06.01.2020) 474
Tabelle 4-163: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation 475
Tabelle 4-164: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) 475
Tabelle 4-165: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 476
Tabelle 4-166: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 476
Tabelle 4-167: Operationalisierung des Endpunkts PFS (IIR) 477
Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche 478
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 480
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) 480
Tabelle 4-171: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) 480
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation 481
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a). 481
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 482
Tabelle 4-175: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. 483
Tabelle 4-176: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) 483
Tabelle 4-177: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 483

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation. 484

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation. 485

Tabelle 4-180: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ORR (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. 486

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 487

Tabelle 4-182: Operationalisierung des Endpunkts FKSI-DRS 487

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS aus RCT für indirekte Vergleiche 489

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 491

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) 492

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) 492

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation 493

Tabelle 4-188: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a) 493

Tabelle 4-189: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. 495

Tabelle 4-190: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) 495

Tabelle 4-191: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 495

Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 496

Tabelle 4-193: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik 497

Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik aus RCT für indirekte Vergleiche 498

Tabelle 4-195: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 501

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) 501

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) 502

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation. 503

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a) 503

Tabelle 4-200: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. 509

Tabelle 4-201: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) 510

Tabelle 4-202: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 511

Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 512

Tabelle 4-204: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS 512

Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche 514

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 516

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) 517

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) 517

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation. 518

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a) ... 518

Tabelle 4-211: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. ... 520

Tabelle 4-212: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) ... 520

Tabelle 4-213: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) ... 520

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 521

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus ... 522

Tabelle 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus aus RCT für indirekte Vergleiche ... 523

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation . 526

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a) ... 527

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b) ... 528

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation. ... 529

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation b) ... 530

Tabelle 4-222: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation. ... 534

Tabelle 4-223: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) ... 534

Tabelle 4-224: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 535

Tabelle 4-225: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 536

Tabelle 4-226: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 536

Tabelle 4-227: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 538

Tabelle 4-228: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 541

Tabelle 4-229: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a). 541

Tabelle 4-230: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b). 542

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation 542

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a) 543

Tabelle 4-233: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation 546

Tabelle 4-234: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a) 546

Tabelle 4-235: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b) 547

Tabelle 4-236: Übersicht der eingeschlossenen Studien 307 und KEYNOTE 426 548

Tabelle 4-237: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 549

Tabelle 4-238: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 550

Tabelle 4-239: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 550

Tabelle 4-240: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 551

Tabelle 4-241: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 553

Tabelle 4-242: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 553

Tabelle 4-243: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene 560

Tabelle 4-244: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 562

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 307 662
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 426 680
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 307 699
Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 426 709

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 98

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Komparator Sunitinib 99

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 127

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 131

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 139

Abbildung 4-7: Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 140

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 142

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 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 148

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 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 149

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 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 149

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 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 150

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 150

Abbildung 4-14: 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 151

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 151

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 152

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 152

Abbildung 4-18: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 154

Abbildung 4-19: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 155

Abbildung 4-20: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 155

Abbildung 4-21: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 156

Abbildung 4-22: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 156

Abbildung 4-23: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 157

Abbildung 4-24: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 157

Abbildung 4-25: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 158

Abbildung 4-26: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 158

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 160

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 161

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 161

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 162

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 162

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 163

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 163

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 164

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 164

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 170

Abbildung 4-37: Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 171

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 173

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 179

Abbildung 4-40: 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 180

Abbildung 4-41: 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 180

Abbildung 4-42: 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 181

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 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 181

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 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 182

Abbildung 4-45: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 184

Abbildung 4-46: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche

Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 184

Abbildung 4-47: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 185

Abbildung 4-48: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 185

Abbildung 4-49: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 186

Abbildung 4-50: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 186

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 188

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 189

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 189

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 190

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 190

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 191

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 195

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 196

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 196

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 197

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 200

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 201

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Augenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 201

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 202

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 203

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 204

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 205

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 206

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 207

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 215

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hautverfärbung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 216

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Stomatitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 217

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 218

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 218

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysgeusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 219

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dyspepsie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 220

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 221

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Augenlidödem“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 222

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gesichtsödem“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 223

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 224

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ageusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 225

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 226

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 227

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 228

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 229

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 230

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 231

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Pruritus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 232

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 233

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag makulo-papulös“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 234

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 235

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 236

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 237

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 238

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 239

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypercholesterinämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 240

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 241

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 242

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 243

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)..... 244

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 245

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 247

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 248

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 249

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 250

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 253

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 254

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 255

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 256

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 257

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 258

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 259

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 260

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 261

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 263

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 264

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 265

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 273

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 273

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 281

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 281

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 298

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 298

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 299

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 306

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 306

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 316

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 316

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 319

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 319

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung:

Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 320

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 321

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 323

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 324

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 326

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nord-amerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 327

Abbildung 4-137: 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, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 332

Abbildung 4-138: 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, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nord-amerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 332

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 346

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 347

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens

1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 349

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 350

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 362

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 363

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 364

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 365

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 366

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 376

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 377

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 380

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 381

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 384

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 385

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 394

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 395

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) ... 408

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 409

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore:

Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 410

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 411

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 412

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 414

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 415

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 420

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020) 421

Abbildung 4-165: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Brückenkomparator Sunitinib (für den adjustierten indirekten Vergleich) 439

Abbildung 4-166: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib (für den adjustierten indirekten Vergleich) 441

Abbildung 4-167: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 469

Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 45 / 238, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 78 / 246) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 26 / 56, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 32 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) (Datenschnitt: 02.01.2019) 474

Abbildung 4-169: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 477

Abbildung 4-170: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 487

Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b). 494

Abbildung 4-172: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 496

Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 504

Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 505

Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 505

Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' und 'Ungünstig' der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 506

Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen

des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 506

Abbildung 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 507

Abbildung 4-179: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 507

Abbildung 4-180: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 508

Abbildung 4-181: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 512

Abbildung 4-182: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 242) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 50) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b). 519

Abbildung 4-183: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 521

Abbildung 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 530

Abbildung 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 531

Abbildung 4-186: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen

des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 531

Abbildung 4-187: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 532

Abbildung 4-188: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 532

Abbildung 4-189: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 533

Abbildung 4-190: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 536

Abbildung 4-191: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 234 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 243 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 52 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 52 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 543

Abbildung 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 186 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 176 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 42 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 44 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 544

Abbildung 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 107 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 91 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 29 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 25 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 544

Abbildung 4-194: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 72 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 34 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 15 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 10 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) 545

Abbildung 4-195: Flow-Chart der Patienten in der Studie 307 679

Abbildung 4-196: Flow-Chart der Patienten in der Studie KEYNOTE 426..... 697

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AST	Aspartateaminotransferase
AUC	Area under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
CBR	Clinical Benefit Rate
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CfB	Change from Baseline
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CRF	Case Record Form
CSE	Clinically Significant Events (klinisch signifikante Ereignisse)
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
dl	Deziliter
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
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
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
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IIR	Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung)
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRECIST	Immunbezogenes RECIST
IU	International Units
IUP	Intrauterinpessar

IUS	Intrauterinsystem
ITT	Intention-to-treat
IxRS	Interaktives Voice and Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LS	Least Squares (kleinste Quadrate)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
ml	Milliliter
mm^3	Kubikmillimeter
mmHG	Millimeters of Mercury
mmol	Millimolar
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measures
ms	Millisekunde
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MUGA	Multiple-gated Acquisition
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NE	Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OTV	Off-Treatment Visite
PD	Progressive Disease
PDGFRα	Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik

PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PSA	Prostate-Specific Antigen
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
Q	Quartil
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
seTE	Standard Error of Treatment Effect
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TE	Treatment Effect
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTD	Time to Deterioration
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of the Normal (oberer Normwert)
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist in Deutschland zugelassen zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) (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 Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) zu bewerten?

Datenquellen

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wurde ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib durchgeführt. Dazu wurden die Studien 307 und KEYNOTE 426 herangezogen. Es wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkomparator wurde Sunitinib gewählt, da sowohl die Studie 307 als auch die Studie KEYNOTE 426 einen Sunitinib Kontrollarm aufweisen.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie 307 (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Sunitinib) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021b). Es handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC untersucht. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Lenvatinib und Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC beruht auf der Studie 307.

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) und der Publikation Powles et al. (Powles 2020) vor.

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 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	A1	• Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie bzw. in weiteren Therapielinien
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 und in der Studie eingesetzten Dosierung von Lenvatinib (20 mg) + Pembrolizumab (200 mg)
Vergleichstherapie	E3	• Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in zugelassener Dosierung oder (für den adjustierten indirekten Vergleich) • Sunitinib (50 mg, oral einmal täglich nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause)	A3	• Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung	A6	• Keine Einschränkung
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• Vollpublikation zu RCT	A8	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT gegenüber dem Brückenkomparator Sunitinib für den indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	A1	• Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie bzw. in weiteren Therapielinien
Intervention	E2	• Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in zugelassener Dosierung	A2	• Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	• Sunitinib (50 mg, oral einmal täglich nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause)	A3	• Andere Wirkstoffe oder Sunitinib in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung	A6	• Keine Einschränkung
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• Vollpublikation zu RCT	A8	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: 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 bzw. auf Basis von Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) und der Publikation Powles et.al. (Powles 2020). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bewertet. Brückenkomparator ist Sunitinib. Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b), werden im vorliegenden Dossier die Subgruppenanalysen nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3). Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS)), Morbidität (progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik, und European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)) betrachtet.

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

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS[a]	HR: 1,12 [0,75; 1,67]	Kein Zusatznutzen belegt
OS[b]	HR: 0,97 [0,67; 1,40]	
Morbidität		
PFS (IIR)[a]	HR: 0,59 [0,45; 0,79]	beträchtlich
PFS (IIR)[b]	HR: 0,58 [0,44; 0,75]	
FKSI-DRS	MWD: 0,15 [-0,54; 0,84]	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen)		
Erschöpfung / Fatigue	MWD: -2,57 [-5,94; 0,80]	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	MWD: -0,34 [-3,62; 2,94]	
Übelkeit und Erbrechen	MWD: 0,85 [-1,13; 2,83]	
Atemnot	MWD: -0,29 [-3,62; 3,04]	
Insomnie	MWD: 0,99 [-2,42; 4,40]	
Appetitverlust	MWD: 3,07 [-0,58; 6,72]	
Obstipation	MWD: -1,54 [-4,19; 1,11]	
Diarrhoe	MWD: 0,28 [-2,99; 3,55]	
Finanzielle Probleme	MWD: 1,26 [-2,79; 5,31]	
EQ-5D VAS	MWD: 0,26 [-2,66; 3,18]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)		
Physische Funktion	MWD: 2,03 [-1,09; 5,15]	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	MWD: 1,79 [-2,31; 5,89]	
Emotionale Funktion	MWD: 0,12 [-2,67; 2,91]	
Kognitive Funktion	MWD: -1,49 [-4,22; 1,24]	
Soziale Funktion	MWD: 0,06 [-3,83; 3,95]	
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	MWD: -1,24 [-4,09; 1,61]	
Verträglichkeit		
UE	HR: 1,20 [0,97; 1,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR: 1,12 [0,90; 1,41]	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,02 [0,74; 1,41]	

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
UE, das zum Therapieabbruch führte	HR: 0,96 [0,62; 1,50]	
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale		

Mortalität

OS

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im OS (Hazard Ratio (HR) 0,66; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,49; 0,88]).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Morbidität

PFS (IIR)

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,41; 95 %-KI [0,33; 0,50]). Das stratifizierte HR liegt unter dem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von < 0,5, womit das Ergebnis aus Sicht der DGHO als klinisch relevant zu betrachten ist.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen für den Endpunkt PFS (unabhängige radiologische Bewertung (independent imaging review, IIR)) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum Datenschnitt 02.01.2019 (HR 0,59; 95 % KI [0,45; 0,79]) als auch zum Datenschnitt 06.01.2020 (HR 0,58; 95 % KI [0,44; 0,75]) der Studie KEYNOTE 426.

FKSI-DRS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib für die Symptomskala „Erschöpfung / Fatigue“ (Mittelwertdifferenz (MWD) -2,81; 95 %-KI [-5,49; -0,12]) und den Einzelfragen zu „Obstipation“ (MWD -2,1; 95 %-KI [-4,01; -0,19]) und „Atemnot“ (MWD -2,78; 95 %-KI [-5,35; -0,21]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS (Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30

(Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Verträglichkeit

Für die Time-To-Event-Analysen ergaben sich für die Kategorien UE und schweres UE, entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ Grad 3, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie schwerwiegendes UE (SUE) (HR 1,32; 95 %-KI [1,04; 1,67]) sowie UE, das zum Therapieabbruch führte (HR 2,12; 95 %-KI [1,53; 2,95]), zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Sunitinib in Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Time-To-Event-Analysen in den Kategorien UE, schweres UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Morbidität. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich hingegen kein quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib grundsätzlich vergleichbar.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: beträchtlicher Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist in Deutschland zugelassen zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC (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 Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in RCT zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Lenvatinib ist gemäß Fachinformation indiziert „zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, welches eine Erkrankung beschreibt, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative

Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist (IQWiG 2021b). Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes RCC nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC einzuordnen ist (siehe auch Modul 3.2.4).

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention ist Lenvatinib in Kombination mit 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 Wachtums-Rezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (fibroblast growth factor, FGF) und des Rezeptors PDGFRα 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 von Lenvatinib als Kombinationstherapie zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC erfolgt unter anderem im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib basierend auf den Ergebnissen der Studie E7080-G000-307 (nachfolgend Studie 307).

Für den Nachweis des Zusatznutzens legte der G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-386 die ZVT zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC für die Teilpopulationen a) und b) wie folgt fest:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC mit günstiger Prognose (IMDC-Risikoscore 0)

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC mit intermediärer (IMDC-Risikoscore 1-2) oder ungünstiger Prognose (IMDC-Risikoscore ≥ 3)

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger Prognose)

  Oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

  Oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Eisai folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von im Rahmen einer Nutzenbewertung publizierten Daten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT für Teilpopulation a) und Teilpopulation b) Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib erbracht.

Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen, werden im vorliegendem Dossier die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikoscore dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3). Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf der Gesamtpopulation.

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 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 RCT der Phase 3 (im Folgendem Studie 307 genannt; weitere Bezeichnungen sind KEYNOTE 581 und CLEAR) und des RCT der Phase 3 zur ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden KEYNOTE 426 genannt).

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 identifizierten, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-4, Tabelle 4-5).

Population

Die Studienpopulation umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation (mit den Teilpopulationen a) und b)) der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC in der Erstlinie.

Intervention

Die Intervention ist Lenvatinib (Kisplyx®), 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-Kapseln) 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-386 die ZVT zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC für die Teilpopulationen a) und b) fest (G-BA 2021a). Eisai folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die betrachteten Teilpopulationen a) und b). Eisai erbringt für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten ZVT anhand eines adjustierten indirekten

Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den Brückenkomparator Sunitinib (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS (IIR)
- Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), ergänzend dargestellt
- FKSI-DRS
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Verträglichkeit

- Gesamtraten
  - UE
  - schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
  - SUE
  - UE, das zum Therapieabbruch führte
- klinisches signifikantes Ereignis (clinically significant event, CSE) / Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest, AEOSI) (Gesamtraten)
  - schweres CSE / AEOSI, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
  - schwerwiegendes CSE / 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.

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

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	A1	• Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie bzw. in weiteren Therapielinien
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 und in der Studie eingesetzten Dosierung von Lenvatinib (20 mg) + Pembrolizumab (200 mg)
Vergleichstherapie	E3	• Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in zugelassener Dosierung oder (für den adjustierten indirekten Vergleich) • Sunitinib (50 mg, oral einmal täglich nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause)	A3	• Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung	A6	• Keine Einschränkung
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• Vollpublikation zu RCT	A8	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Die Zulassungsstudie von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Studie 307) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) wurde gegenüber dem Komparator Sunitinib durchgeführt. Aus diesem Grund wurde Sunitinib als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich ausgewählt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT gegenüber dem Brückenkomparator Sunitinib für den indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	A1	• Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie bzw. in weiteren Therapielinien
Intervention	E2	• Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in zugelassener Dosierung	A2	• Andere Wirkstoffe oder die festgelegten Wirkstoffe in nicht zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	• Sunitinib (50 mg, oral einmal täglich nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause)	A3	• Andere Wirkstoffe oder Sunitinib in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien • Tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung	A6	• Keine Einschränkung
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• Vollpublikation zu RCT	A8	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OS: 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 und nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 16.09.2021 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, Abschnitt 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 16.09.2021 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- 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 (Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)) (https://trialsearch.who.int/Default.aspx)
- Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp)

- 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, Abschnitt 4.3.2.1.1.3 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 –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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 und nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 30.09.2021 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 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 Rechercheschritte. 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, Tabelle 4-5). 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 Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

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

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

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

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der Kriterien der EMA für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (EMA 2001).

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

- **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 2020a).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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 Patienten zu den Studienarmen, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden wurden in Item 7 bis 12 dargestellt. Die Bewertung dargestellter Ergebnisse wurde anhand der Zahl der eingeschlossenen, randomisierten, behandelten und analysierten Patienten beurteilt. Studienabbrüche und Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden präzise beschrieben. Der Durchführungszeitraum der Studie, die Nachbeobachtung der Patienten und die Beendigung der Studie wurden ebenso exakt in Item 13 und 14 beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Studie 307 umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC. Tabelle 4-6 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika zu Baseline.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie 307 zu Baseline

Kategorie	**Ausprägung**
Alter (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max

Altersklasse (Jahre), n (%)	• < 65
	• ≥ 65
	  ○ ≥ 65 - < 75
	  ○ ≥ 75

Geschlecht, n (%)	• Männlich • Weiblich
Ethnische Gruppe, n (%)	• Weiße • Andere[a] • Fehlend
Ethnizität	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch • Fehlend
Körpergewicht (kg)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max
Größe (cm)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max
BMI (kg/m^2)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max
Region gemäß IxRS, n (%)	• Westeuropa und Nordamerika • Rest der Welt
Region gemäß CRF, n (%)	• Westeuropa und Nordamerika

Kategorie	Ausprägung
	• Rest der Welt
KPS, n (%)	• 100 • 90 • 80 • 70 • Fehlend
KPS Klassifizierung, n (%)	• 100-90 • 80-70 • Fehlend
Zeit von erster RCC-Diagnose bis Randomisierung (Monate)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max
Alter bei erster Diagnose[b] (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max

RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)	• Klarzellig
	• Klarzellig mit zusätzlichen Eigenschaften[c]
	  ○ Papillär
	  ○ Chromophob
	  ○ Sarkomatoid
	  ○ Andere
	• Andere (nicht klarzellig)

Sarkomatoide Komponente, n(%)	• Ja • Nein
Zeit von Diagnose eines fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms bis Randomisierung (Monate)	• N • MW (SD) • Median • Q1, Q3 • Min; Max
Organ / Lokalisation der Läsion[c, d], n (%)	• Lunge • Lymphknoten • Knochen • Niere • Leber • Nebenniere • Gehirn • Andere

Kategorie	**Ausprägung**
Anzahl der metastasierten Organe / Lokalisationen[d, e], n (%)	• 0 • 1 • 2 • ≥3 • Fehlend
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)	• I • II • III • IV • Nicht zugewiesen
MSKCC-Risikoscore gemäß IxRS, n (%)	• Günstig • Intermediär • Ungünstig
MSKCC-Risikoscore gemäß CRF, n (%)	• Günstig • Intermediär • Ungünstig
IMDC-Risikoscore[f], n (%)	• Günstig • Intermediär • Ungünstig • Nicht auswertbar
PD-L1 Status[g], n (%)	• Positiv (CPS ≥ 1) • Negative (CPS < 1) • Nicht verfügbar
Vorangegangene Nephrektomie, n (%)	• Ja • Nein

a: Unter „Andere“ sind aufgrund des geringen Anteils an der Studienpopulation die ethnischen Gruppen Asiaten (Japaner, Chinesen, andere Asiaten), Schwarze oder Afroamerikaner, eingeborene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner und Andere zusammengefasst (Eisai Inc. 2021b).

b: Definiert als Alter - [(Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Datum der Diagnose)/365,25].

c: Patienten können in mehr als einer Kategorie vertreten sein.

d: Ableitung basierend auf Informationen des IIR.

e: Die Niere ist nicht in der Anzahl der metastasierten Organe / Lokalisationen enthalten.

f: IMDC-Risikoscore basiert auf dem Gesamtrisikowert von sechs Prognosefaktoren: KPS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline, Neutrophile, Thrombozyten und Zeit von RCC Diagnose bis Randomisierung.

g: Die Entnahme von Tumorproben war für die Studie nicht vorgesehen und stellte keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. Der PD-L1-Status wurde mit einer Prüfversion der PD-L1-Immunhistochemie 22C3 pharmDx (Agilent, Santa Clara, CA, USA) und einem vorläufigen CPS bestimmt, der definiert ist als die Anzahl der PD-L1-färbenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100. Der CPS-Cutoff-Wert ist 1.

Kategorie	Ausprägung
BMI: Body-Mass-Index; CPS: Combined Positive Score; CRF: Case Record Form; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KPS: Karnofsky Performance Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten: n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom), SD: Standard Deviation (Standardabweichung)	

Patientenrelevante Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 307 das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die Daten für das OS, die 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 Dossier berichtet:

Mortalität

- OS

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktion / Globaler Gesundheitsstatus

Verträglichkeit

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

OS

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten, Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen oder 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. 2021b).

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

PFS

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST-Kriterien v. 1.1 definierte Krankheitsprogression beobachtet wurde, ohne dass mehr als eine adäquate radiologische Beurteilung fehlt (Eisai Inc. 2021b).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels IIR als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v. 1.1 bewertet (Eisai Inc. 2021b). Die RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

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

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

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

Hieraus wird deutlich, dass ein Progress für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik seiner Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim RCC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40 bis 58 % der Patienten innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; TRM 2020). Die 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich lediglich auf 12 bis 20 % (ACS 2020; Cohen 2005; LLP

Onkologie 2020; Ng 2008; Patard 2005). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit unmittelbarer Todesangst verbunden sein.

Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für den Patienten ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim RCC ist mit 60 bis 70 % die Lunge (LLP Onkologie 2020). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Sie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.

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

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

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten (ADO 2012). Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der 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 Remissionsrate. In Studie 307 wurden für Lenvatinib und die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab Remissionsraten bis zu 16 % erreicht, was deutlich über den beobachteten Remissionsraten des Kontrollarms (4,2 %) 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 Dossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis der Studie 307 herangezogen.

FKSI-DRS

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

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

EORTC QLQ-C30

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

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

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

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

EQ-5D VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe European Quality of Life (EuroQoL) entwickeltes, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten. Er besteht aus einem deskriptiven Teil und einer VAS, die zusätzlich in den Fragebogen aufgenommen wurde, um den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 zu messen, wobei 0 für den "schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und 100 für den "besten denkbaren Gesundheitszustand" steht (Bayer 2021; Pickard 2012). Der Fragebogen wurde und wird derzeit in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit RCC eingesetzt (Cella 2010; Pickard 2012; Yang 2010). Eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert wurde hierbei als Response definiert (Pickard 2007).

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

Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, schweres UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, schweres CSE / AEOSI (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegendes CSE / AEOSI ausführlich dargestellt. Die CSE für Lenvatinib und Sunitinib sowie die AEOSI für Pembrolizumab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Bezeichnungen (preferred terms, PT) identifiziert, um die Verträglichkeit von Lenvatinib bzw. Pembrolizumab

konsistent zu charakterisieren. CSE, die sowohl für Lenvatinib als auch für Sunitinib definiert wurden, sind palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Proteinurie, QT-Verlängerung, renale Ereignisse, arterielle thromboembolische Ereignisse, kardiale Dysfunktion, Fistelbildung, gastrointestinale Perforation, Blutung, Hepatotoxizität, Hypertonie, Hypokalzämie und Hypothyreose. Die für Pembrolizumab definierten AEOSI sind Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyroiditis, Typ-1-Diabetes mellitus, schwere Hautreaktionen, Uveitis, Pankreatitis, Myositis, Myokarditis, Encephalitis, Infusionsreaktionen, Myasthenisches Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom und Sarkoidose. Eine Auflistung der einzelnen AEOSI / CSE 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 23.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Event (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 der Patient 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 2020a).

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 Patienten, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung für die Analyse erfolgt anhand der geplanten Gruppenzuteilung unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Analysen der Fragebögen FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der ITT-Population 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 Patienten, 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 Sunitinib wurden Analysen mit stratifizierten Modellen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß interaktivem Voice and Web Response System (IxRS), durchgeführt. Dabei handelte es sich um folgende Stratifizierungsfaktoren:

- Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“)

Während des Studienverlaufs gab es vier a priori geplante und im statistischen Analyseplan (SAP) definierte Datenschnitte. Zum ersten Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018 wurde die erste Interimsanalyse der ORR zur Überprüfung der vorläufigen Wirksamkeit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab für eine mögliche Einreichung beim FDA Accelerated Approval Programm durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019 wurde die erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR angesetzt. Die Interimsanalysen sollte etwa vier Monate nach Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt werden, nachdem etwa 80 % der PFS-Ereignisse (310 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 145 Todesfälle (45 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Zum dritten Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020 fand die finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS statt. Die Analysen sollten durchgeführt werden, nachdem 100 % der PFS-Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

OS

Für den Endpunkt OS wurden – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

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

Die erste Interimsanalyse des OS fand zum IA2 am 15.11.2019 statt. Eine zweite Interimsanalyse wurde zum IA3 am 28.08.2020 durchgeführt. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

PFS

Für den Endpunkt PFS wurde – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den

IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

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

Die erste Interimsanalyse des PFS fand mit dem IA2 am 15.11.2019 statt. Die finale Analyse fand mit dem IA3 am 28.08.2020 statt.

FKSI-DRS

Um die Validität der Auswertungen des FKSI-DRS-Fragebogens bezüglich des Gesamtscores zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte (15 %) im Gesamtscore wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des FKSI-DRS fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

EORTC QLQ-C30

Um die Validität der Auswertungen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bezüglich der Funktionen Physische Funktion, Rollenfunktionsniveau, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und Globaler Gesundheitsstatus zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score der jeweiligen Funktion bzw. des Globalen Gesundheitsstatus wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards,

stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

EQ-5D VAS

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

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EQ-5D VAS fand zum IA3 am 28.08.2020 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, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu den drei vorliegenden Datenschnitten IA1 am 06.12.20218, IA2 am 15.11.2019 und IA3 am 28.08.2020 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 Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

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

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Im vorliegendem 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.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts PFS, bestimmt mittels IIR gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1, wird durch die tumorbezogenen Analysen des PFS basierend auf den Auswertungen durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1. untermauert.

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

FKSI-DRS

Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im Gesamtscore werden mit Hilfe der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline gestützt. Dazu wurde die mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (change from

baseline, CfB) zu den Erhebungszeitpunkten mittels Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels Mixed Effect Model Repeat Measures (MMRM) berechnet.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im Gesamtscore dargestellt.

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 zu den Erhebungszeitpunkten mittels ANCOVA sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels MMRM berechnet.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score des jeweiligen Items 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 mittels ANCOVA sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt mittels MMRM berechnet.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm herangezogen.

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.

Eine Übersicht über alle im vorliegendem Dossier durchgeführten und laut Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie 307

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Geschlecht	• Weiblich • Männlich
Altersgruppe (Jahre)	• ≥ 65 • < 65
Region gemäß IxRS	• Rest der Welt • Westeuropa und Nordamerika
IMDC-Risikoscore[a]	• Günstig • Intermediär • Ungünstig
IMDC-Risikoscore Gruppierung[a, b]	• Günstig • Intermediär und ungünstig
a: IMDC-Risikoscore basiert auf dem Gesamtrisikowert von sechs Prognosefaktoren: KPS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline, Neutrophile, Thrombozyten und Zeit von RCC Diagnose bis Randomisierung. b: IMDC-Risikoscore Gruppierung umfasst die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a) und b) (siehe Abschnitt 4.2.1)	

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KPS: Karnofsky Performance Status; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)

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 307 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen

Die dem G-BA vorzulegenden explorative Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung nicht nur für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt, wie a priori im SAP vorgesehen, sondern für alle zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogenen Endpunkte der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit.

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

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen der Endpunkte OS und PFS basierten auf den Daten der ITT-Population. Die Subgruppenanalysen der Fragebögen FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der ITT-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 des SAS herangezogen.

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

Darstellung der explorativen Subgruppenanalysen

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

Interpretation der explorativen Subgruppenanalysen

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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.

[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.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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.*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Patientenpopulationen (Gesamtpopulation, Teilpopulation mit günstiger Prognose laut IMDC-Risikoscore und Teilpopulation mit intermediärer oder ungünstiger Prognose laut IMDC-Risikoscore) wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für adjustierte indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Daten für die Meta-Analyse der Patientengruppen mit intermediärer oder ungünstiger Prognose laut IMDC-Risikoscore.
- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib + Pembrolizumab und der ZVT bezüglich methodischer Aspekte.
- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib + Pembrolizumab und der ZVT bezüglich medizinischer Aspekte.

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

Da die Daten für die beiden Patientengruppen (intermediäre bzw. ungünstige Prognose laut IMDC-Risikoscore) aus einer Subgruppenanalyse der gleichen Studie (KEYNOTE 426) stammten, können die verwendeten Daten als homogen betrachtet werden.

Als Brückenkomparator wurde Sunitinib gewählt, da nur für diesen Studien mit Lenvatinib + Pembrolizumab und der ZVT Pembrolizumab + Axitinib in den Patientenpopulationen vorlagen.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator Sunitinib vorgenommen (Bucher 1997). Formal wurde der adjustierte indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (HR, MWD) zwischen Lenvatinib + Pembrolizumab und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der ZVT Pembrolizumab + Axitinib und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Lenvatinib + Pembrolizumab (A) vs. der ZVT (B) kann dann durch $\psi_{AB}=\psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $Var(\psi_{AB})=Var(\psi_A) + Var(\psi_B)$, so dass ein (1–α)-Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2}\sqrt{Var(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das (1-α/2)-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Mit dieser Formel ergibt sich das Konfidenzintervall für die MWD direkt. Beim Effektschätzer HR berechnet man das Konfidenzintervall für das log-HR, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein KI für die HR zu erhalten.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Lenvatinib + Pembrolizumab und der ZVT für die Patientenpopulationen vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

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

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte und Patientenpopulationen durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für Lenvatinib + Pembrolizumab als auch für die ZVT vorlagen.

Die Meta-Analyse der Daten wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian und Laird berechnet. Da weniger als 5 Studien vorlagen, wurde auf den Einsatz der Hartung-Knapp-Methode zur Adjustierung der Teststatistiken und Konfidenzintervalle verzichtet.

Die Berechnung erfolgte mit dem Programm R (Version 3.3.3) unter Verwendung des Pakets „meta“ (Schwarzer 2007).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studie 307	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 13.10.2016 Erster Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018: erste Interimsanalyse der ORR Zweiter Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019: erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR Dritter Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020: finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS	Arm A: Lenvatinib + Everolimus Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab Arm C: Sunitinib
IA: Interimsanalyse; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)					

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

Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 16.09.2021.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
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.

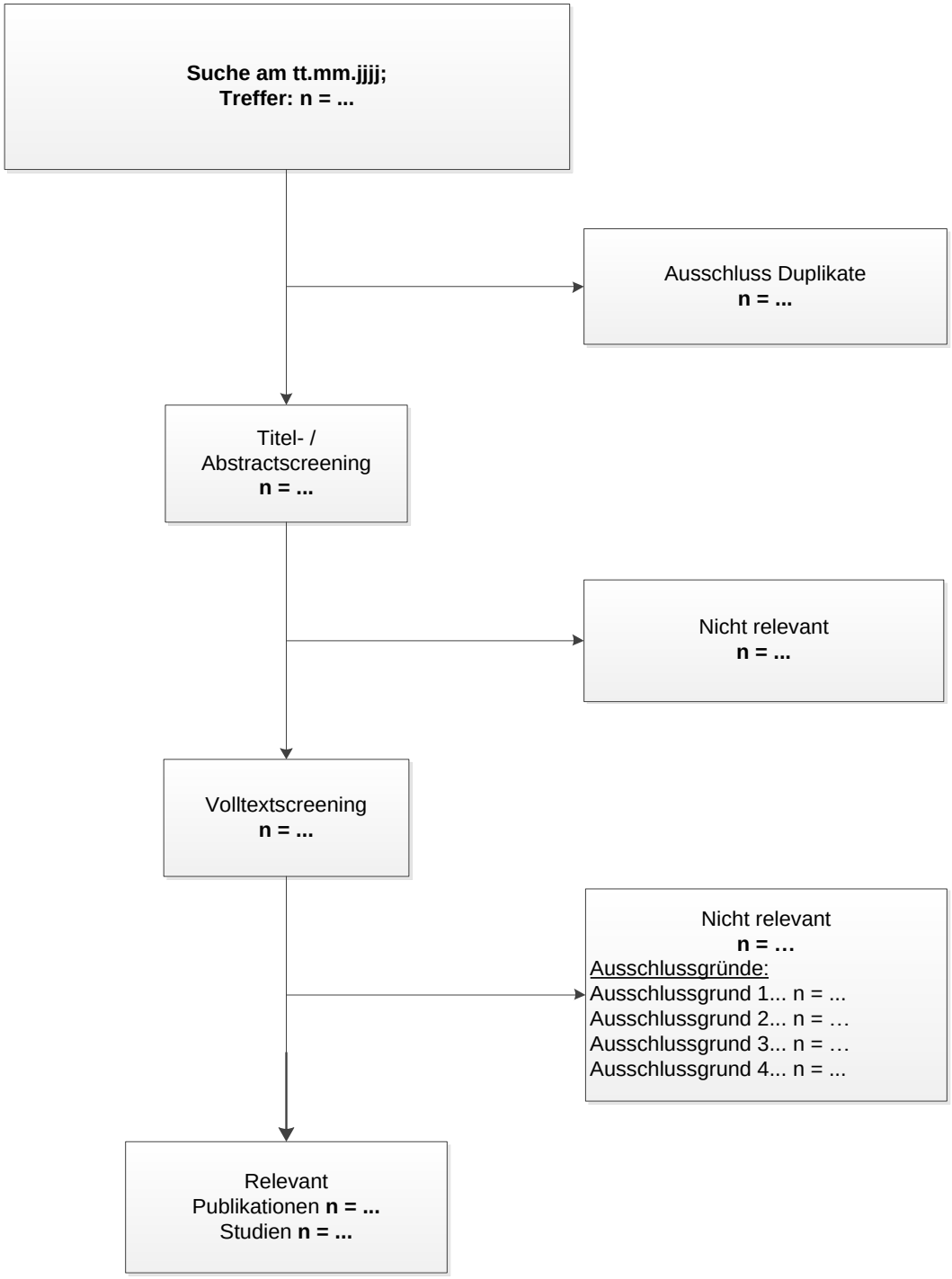

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

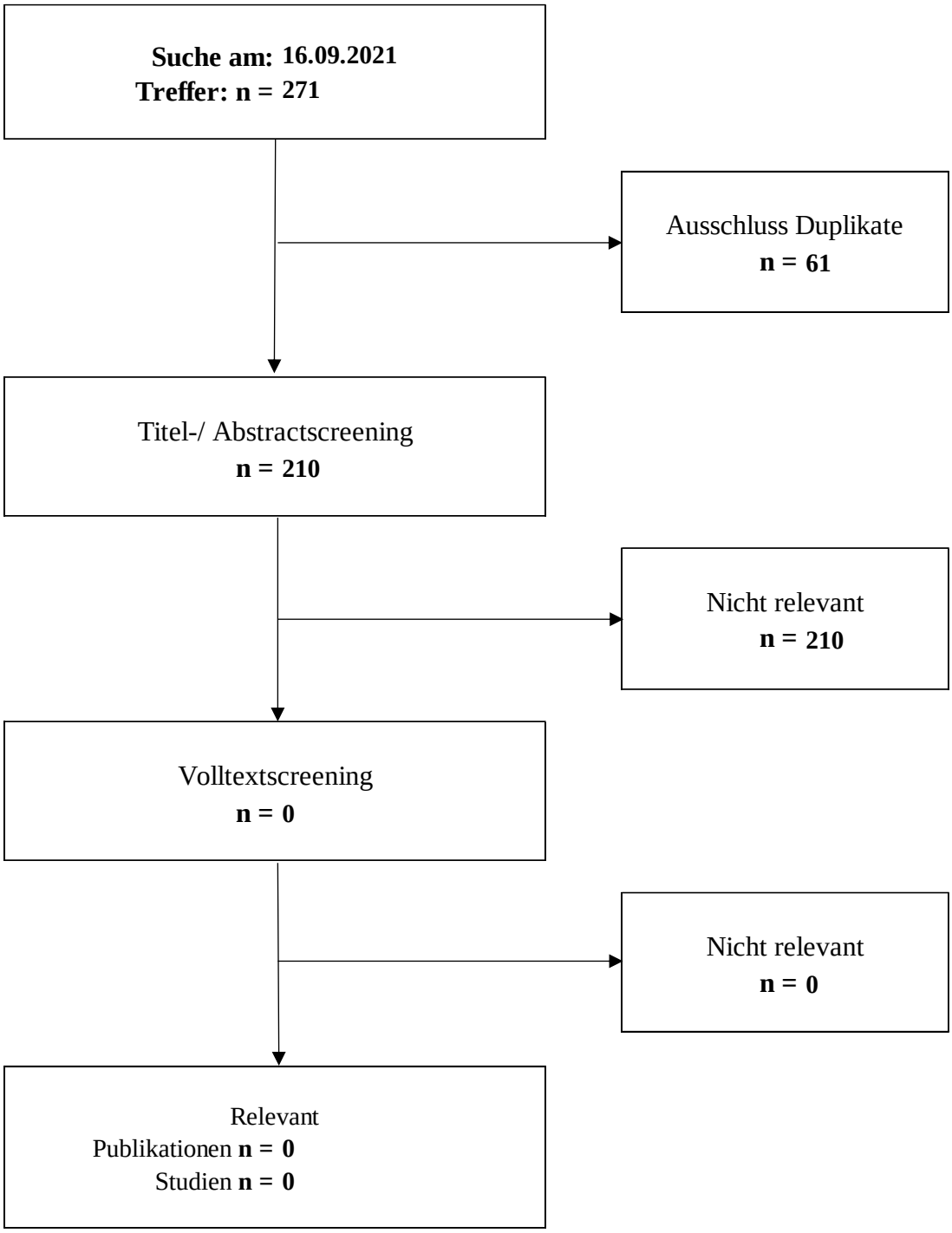

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

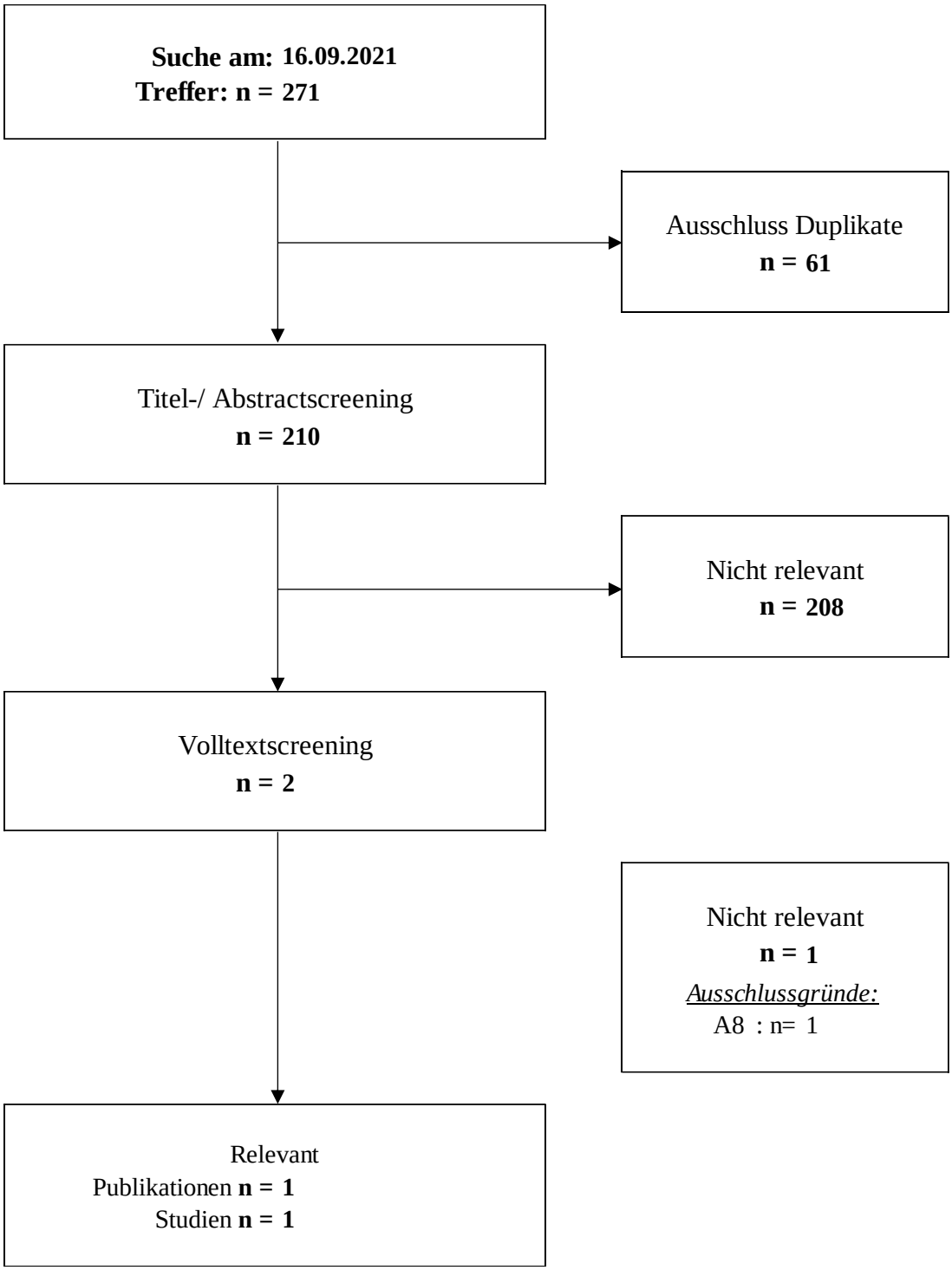

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Komparator Sunitinib

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 16.09.2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-4 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 Komparator Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden AWG ergab 271 Treffer, darunter 61 Duplikate. Von den verbliebenen 210 Treffern wurden alle nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Somit konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Publikationen identifiziert werden (Abbildung 4-2).

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Komparator Sunitinib im vorliegenden AWG ergab 271 Treffer, darunter 61 Duplikate. Von den verbliebenen 210 Treffern wurden 208 nach Titel- / Abstractscreening und einer nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnte eine für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Motzer 2021) (Abbildung 4-3).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber Komparator Sunitinib				
Studie 307 NCT02811861 2016-000916-14	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c) AMIce (keine Treffer) EMA Clinical Data Suchportal (keine Treffer)	ja	ja	laufend

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.

AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EMA: European Medicines Agency; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 16.09.2021.

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 4-8) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-11 ist der 30.09.2021.

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert						
Studie 307	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2021b)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c)	ja (Motzer 2021)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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-A zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: 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 307	RCT multizentrische, 1:1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Arm A: Lenvatinib + Everolimus (n=357) Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab (n=355) Arm C: Sunitinib (n=357)	1. Prärandomisierungsphase (bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum): bis zu 28 Tage 2. Randomisierungsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Ab Randomisierung des ersten Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die finale PFS Analyse (IA3, 28.08.2020) (Eintritt von etwa 582 Progressions-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme sowie mindestens 388 PFS-Ereignissen für Arm A (oder Arm B) und Arm C.) 3. Extensionsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase[a])	181 Zentren in Nordamerika (41), Europa (93), Asien (41) und Australien (6) Zeitraum der Durchführung[b]: Studienbeginn: 13.10.2016 Erster Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018: erste Interimsanalyse der ORR Zweiter Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019: erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR Dritter Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020: finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS Die Studie ist noch laufend	Primärer Endpunkt: PFS Patienten-relevante sekundäre Endpunkte: OS ORR Gesundheits-bezogene Lebensqualität Verträglichkeit

a: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die finale Analyse des primären Endpunkts PFS (IA3) in der Randomisierungsphase waren, wurden in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase mit der Studienmedikation in 21-Tage Zyklen weiterbehandelt. Die Tumorbewertung wurde nicht seltener als alle 12 Wochen durchgeführt.

b: Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde.

IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Eisai Inc. 2021b

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

Studie	**Arm A[a]**	**Arm B[b]**	**Arm C**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 307	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Everolimus 5 mg (eine 5 mg Tablette, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung)	Lenvatinib 20 mg (zwei 10 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Pembrolizumab 200 mg (zwei Durchstechflaschen à 4 ml Lösung zur Infusion mit 100 mg Pembrolizumab, Einnahme einmal alle drei Wochen, intravenöse Verabreichung)	Sunitinib 50 mg (zwei 25 mg Kapseln oder vier 12,5 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause, orale Verabreichung)	Ausführliche Informationen sind Anhang 4-E zu entnehmen-

a: Patienten in Arm A nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein. Die Kombinationstherapie wurde nicht bei der EMA zur Zulassung zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC eingereicht.

b: Patienten in Arm B nahmen Lenvatinib zusammen mit Pembrolizumab ein.

EMA: European Medicines Agency; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)

Eisai Inc. 2021b

Der in Tabelle 4-14 dargestellte Arm A (Lenvatinib + Everolimus) entspricht nicht der Zulassung von Kisplyx® als Kombinationstherapie zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC Nierenzellkarzinom und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs mittels der Arme B (Lenvatinib + Pembrolizumab) und C (Sunitinib), wobei Sunitinib den Brückenkomparator darstellt.

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

Charakteristika	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**	**Sunitinib (N=357)**	**Gesamt[a] (N=1069)**
Alter (Jahre)			
MW (SD)	62,3 (10,23)	60,8 (9,96)	61,7 (10,36)
Median	64,0	61,0	62,0
Q1; Q3	56,0; 70,0	54,0; 69,0	55,0; 69,0
Min; Max	34; 88	29; 82	29; 88
Altersklasse (Jahre), n (%)			
< 65	194 (54,6)	225 (63,0)	620 (58,0)
≥ 65	161 (45,4)	132 (37,0)	449 (42,0)
≥ 65 - < 75	116 (32,7)	106 (29,7)	330 (30,9)
≥ 75	45 (12,7)	26 (7,3)	119 (11,1)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	255 (71,8)	275 (77,0)	796 (74,5)
Weiblich	100 (28,2)	82 (23,0)	273 (25,5)
Ethnische Gruppe, n (%)			
Weiße	263 (74,1)	270 (75,6)	787 (73,6)
Andere[b]	87 (24,5)	77 (21,6)	251 (23,5)
Fehlend	5 (1,4)	10 (2,8)	31 (2,9)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	12 (3,4)	20 (5,6)	55 (5,1)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	339 (95,5)	334 (93,6)	1001 (93,6)
Fehlend	4 (1,1)	3 (0,8)	13 (1,2)
Körpergewicht (kg)			
N	355	356	1068
MW (SD)	79,50 (17,738)	83,24 (18,743)	81,07 (18,694)
Median	79,20	81,70	80,00
Q1; Q3	67,00; 90,70	70,10; 95,00	68,00; 92,00
Min; Max	40,0; 146,4	40,5; 173,0	36,9; 173,0
Größe (cm)			
N	355	351	1060
MW (SD)	169,72 (9,807)	171,48 (9,481)	170,66 (9,811)
Median	170,00	171,80	171,00
Q1; Q3	163,00; 176,50	165,50; 178,00	164,00; 177,80
Min; Max	145,0; 196,0	138,2; 195,0	138,2; 197,5

Charakteristika	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	Sunitinib (N=357)	Gesamt[a] (N=1069)
BMI (kg/m²)			
N	355	352	1061
MW (SD)	27,48 (5,179)	28,29 (5,809)	27,75 (5,547)
Median	26,90	27,45	27,00
Q1; Q3	23,90; 30,40	24,45; 31,10	24,10; 30,90
Min; Max	16,0; 46,8	16,9; 62,8	14,4; 62,8
Region gemäß IxRS, n (%)			
Westeuropa und Nordamerika	198 (55,8)	199 (55,7)	597 (55,8)
Rest der Welt	157 (44,2)	158 (44,3)	472 (44,2)
Region gemäß CRF, n (%)			
Westeuropa und Nordamerika	199 (56,1)	199 (55,7)	599 (56,0)
Rest der Welt	156 (43,9)	158 (44,3)	470 (44,0)
KPS, n (%)			
100	183 (51,5)	179 (50,1)	535 (50,0)
90	112 (31,5)	115 (32,2)	340 (31,8)
80	50 (14,1)	53 (14,8)	166 (15,5)
70	10 (2,8)	9 (2,5)	26 (2,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,2)
KPS Klassifizierung, n (%)			
100-90	295 (83,1)	294 (82,4)	875 (81,9)
80-70	60 (16,9)	62 (17,4)	192 (18,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,2)
Zeit von erster RCC-Diagnose bis Randomisierung (Monate)			
MW (SD)	32,81 (51,521)	33,95 (51,733)	31,64 (49,528)
Median	9,89	8,71	8,28
Q1; Q3	2,07; 36,53	2,23; 45,21	2,04; 38,83
Min; Max	0,07; 263,13	0,33; 316,22	0,07; 316,22
Alter bei erster Diagnose[c] (Jahre)			
MW (SD)	59,6 (10,04)	58,1 (9,88)	59,1 (10,28)
Median	61,0	58,0	60,0
Q1; Q3	52,0; 67,0	51,0; 66,0	52,0; 66,0
Min; Max	33; 86	27; 82	27; 86
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)			
Klarzellig	354 (99,7)	357 (100)	1068 (99,9)

Charakteristika	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**	**Sunitinib (N=357)**	**Gesamt[a] (N=1069)**
Klarzellig mit zusätzlichen Eigenschaften[d]			
Papillär	23 (6,5)	21 (5,9)	66 (6,2)
Chromophob	2 (0,6)	1 (0,3)	6 (0,6)
Sarkomatoid	28 (7,9)	21 (5,9)	73 (6,8)
Andere	17 (4,8)	28 (7,8)	70 (6,5)
Andere (nicht klarzellig)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Sarkomatoide Komponente, n (%)			
Ja	28 (7,9)	21 (5,9)	73 (6,8)
Nein	327 (92,1)	336 (94,1)	996 (93,2)
Zeit von Diagnose eines fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms bis Randomisierung (Monate)			
N	354	357	1068
MW (SD)	7,86 (20,795)	9,00 (20,864)	7,85 (18,570)
Median	2,10	2,30	2,10
Q1; Q3	1,28; 5,13	1,31; 5,39	1,28; 5,08
Min; Max	0,07; 263,13	0,07; 198,54	0,03; 263,13
Organ / Lokalisation der Läsion[d, e], n (%)			
Lunge	252 (71,0)	228 (63,9)	725 (67,8)
Lymphknoten	162 (45,6)	156 (43,7)	486 (45,5)
Knochen	80 (22,5)	89 (24,9)	265 (24,8)
Niere	91 (25,6)	88 (24,6)	265 (24,8)
Leber	63 (17,7)	70 (19,6)	204 (19,1)
Nebenniere	53 (14,9)	66 (18,5)	181 (16,9)
Gehirn	6 (1,7)	10 (2,8)	19 (1,8)
Andere	109 (30,7)	123 (34,5)	344 (32,2)
Anzahl der metastasierten Organe / Lokalisationen[e, f], n (%)			
0	5 (1,4)	6 (1,7)	13 (1,2)
1	119 (33,5)	114 (31,9)	332 (31,1)
2	129 (36,3)	127 (35,6)	402 (37,6)
≥3	102 (28,7)	109 (30,5)	320 (29,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,2)

Charakteristika	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	Sunitinib (N=357)	Gesamt[a] (N=1069)
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)			
I	50 (14,1)	35 (9,8)	115 (10,8)
II	16 (4,5)	21 (5,9)	61 (5,7)
III	60 (16,9)	67 (18,8)	195 (18,2)
IV	178 (50,1)	195 (54,6)	568 (53,1)
Nicht zugewiesen	51 (14,4)	39 (10,9)	130 (12,2)
MSKCC-Risikoscore gemäß IxRS, n (%)			
Günstig	96 (27,0)	97 (27,2)	291 (27,2)
Intermediär	227 (63,9)	228 (63,9)	682 (63,8)
Ungünstig	32 (9,0)	32 (9,0)	96 (9,0)
MSKCC-Risikoscore gemäß CRF, n (%)			
Günstig	101 (28,5)	95 (26,6)	296 (27,7)
Intermediär	222 (62,5)	231 (64,7)	679 (63,5)
Ungünstig	32 (9,0)	31 (8,7)	94 (8,8)
IMDC-Risikoscore[g], n (%)			
Günstig	110 (31,0)	124 (34,7)	348 (32,6)
Intermediär	210 (59,2)	192 (53,8)	597 (55,8)
Ungünstig	33 (9,3)	37 (10,4)	112 (10,5)
Nicht auswertbar	2 (0,6)	4 (1,1)	12 (1,1)
PD-L1 Status[h], n (%)			
Positiv (CPS ≥ 1)	107 (30,1)	119 (33,3)	342 (32,0)
Negative (CPS < 1)	112 (31,5)	103 (28,9)	333 (31,2)
Nicht verfügbar	136 (38,3)	135 (37,8)	394 (36,9)
Vorangegangene Nephrektomie, n (%)			
Ja	262 (73,8)	275 (77,0)	797 (74,6)
Nein	93 (26,2)	82 (23,0)	272 (25,4)

Charakteristika	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	Sunitinib (N=357)	Gesamt[a] (N=1069)
Die Diskrepanz bei den Stratifizierungsfaktoren zwischen dem CRF und dem IxRS ist auf eine fehlerhafte Eingabe der MSKCC-Prognosegruppe nach Standorten in das IxRS zum Zeitpunkt der Randomisierung zurückzuführen; diese Fehler wurden später im CRF korrigiert. Darüber hinaus wurde die Zuordnung für Polen und die Tschechische Republik am 02.03.2018 (296 randomisierte Probanden) von "Rest der Welt" auf "Westeuropa und Nordamerika" aktualisiert, was bei 2 Probanden zu einer Differenz zwischen IxRS und CRF führte. a: Unter „Gesamt“ werden Patienten von Arm A, Arm B und Arm C zusammengefasst. b: Unter „Andere“ sind aufgrund des geringen Anteils an der Studienpopulation die ethnischen Gruppen Asiaten (Japaner, Chinesen, andere Asiaten), Schwarze oder Afroamerikaner, eingeborene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner und Andere zusammengefasst (Eisai Inc. 2021b). c: Definiert als Alter - [(Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Datum der Diagnose)/365,25]. d: Patienten können in mehr als einer Kategorie vertreten sein. e: Ableitung basierend auf Informationen des IIR. f: Die Niere ist nicht in der Anzahl der metastasierten Organe / Stellen enthalten. g: IMDC-Risikoscore basiert auf dem Gesamtrisikowert von sechs Prognosefaktoren: KPS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline, Neutrophile, Thrombozyten und Zeit von RCC Diagnose bis Randomisierung. h: Die Entnahme von Tumorproben war für die Studie nicht vorgesehen und stellte keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. Der PD-L1-Status wurde mit einer Prüfversion der PD-L1-Immunhistochemie 22C3 pharmDx (Agilent, Santa Clara, CA, USA) und einem vorläufigen CPS bestimmt, der definiert ist als die Anzahl der PD-L1-färbenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100. Der CPS-Cutoff-Wert ist 1. BMI: Body-Mass-Index; CPS: Combined Positive Score; CRF: Case Record Form; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; ITT: Intention-to-treat; KPS: Karnofsky Performance Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population: n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom), SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Eisai Inc. 2021b			

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 von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wird die Studie 307 herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-15).

Studiendesign

Bei der Studie 307 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht.

Es waren 181 Studienzentren in Nordamerika (41), Europa (93), Asien (41) und Australien (6) beteiligt.

Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prärandomisierungsphase, bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum, 2. Randomisierungsphase, bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase, und 3. Extensionsphase, bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. In der ersten Phase, der Prärandomisierungsphase, wurde zunächst im Screening-Zeitraum die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt. Im Baseline-Zeitraum wurde dann die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie bestätigt und es wurden die Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung und Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bestimmt. Die zweite Phase, die Randomisierungsphase, begann mit dem Zeitpunkt der Randomisierung des ersten Patienten und endete zum Datenschnitt für die geplante finale Analyse des PFS am 28.08.2020 (IA3). Die finale Analyse des PFS wurde durchgeführt, nachdem 100 % der PFS-Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Die Randomisierungsphase umfasste eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. Die Behandlungsphase für jeden Patienten begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete mit dem Abschluss der Off-Treatment Visite, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfand. Die Behandlung wurde bei Krankheitsprogression, bei Auftreten inakzeptabler Toxizität, auf Wunsch des Patienten, bei Widerruf der Einwilligung, bei Verlust des klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes oder nach Abschluss von 35 Behandlungen (ca. 2 Jahre) mit Pembrolizumab beendet. Für Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab Arm (Arm B), die Pembrolizumab nach 35 Behandlungen absetzen, bestand die Möglichkeit die Behandlung mit Lenvatinib allein fortsetzen, sofern nicht eines der Abbruchkriterien zutraf. Des Weiteren wurde der Abbruch der Behandlung bei den Patienten in Betracht gezogen, für die ein bestätigtes vollständiges Tumoransprechen (complete response, CR) nachgewiesen wurde. Diese Patienten mussten mindestens acht Zyklen (mindestens 24 Wochen) mit Pembrolizumab behandelt worden sein, sowie mindestens zwei Behandlungen mit Pembrolizumab nach dem Datum der bestätigten CR erhalten haben. Außerdem durften die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation über die gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1. definierte Krankheitsprogression hinaus fortsetzen, solange der behandelnde Prüfarzt der

Meinung war, dass der Patient die Studienmedikation verträgt und ein klinischer Nutzen vorliegt. Die Patienten beendeten dann die Behandlung bei Anzeichen einer weiteren Krankheitsprogression oder bei Verlust des klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem Eisai Medical Monitor. Die Nachbeobachtungsphase begann am Tag nach der Off-Treatment Visite und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Lost-to-follow-up des Patienten. Während der Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten vom Prüfarzt gemäß dem vorherrschenden lokalen Standard of Care behandelt. Die Patienten wurden alle 12 Wochen hinsichtlich PFS2, OS und aller nachfolgend erhaltenen Krebsbehandlungen nachbeobachtet. PFS2 ist dabei definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression nach Einschätzung des Prüfarztes unter der nachfolgenden Therapie oder bis zum Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache (je nachdem was zuerst eintrat). Alle Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor der Krankheitsprogression abbrachen, unterzogen sich in der Nachbeobachtungsphase, bis eine IIR bestätigte Krankheitsprogression dokumentiert oder eine neue Krebstherapie eingeleitet wurde, weiterhin alle acht Wochen einer Tumorbeurteilung und alle 24 Wochen einer Knochenszintigraphie. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des IA3 noch unter Behandlung oder in der Nachbeobachtung waren, traten in die letzte Phase, die Extensionsphase, ein. Die Extensionsphase umfasste ebenfalls eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. In der Behandlungsphase erhielten alle Patienten, die zum IA3 noch in Behandlung waren, weiterhin die gleiche Studienmedikation. Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression während der Randomisierungsphase, sowie alle Patienten, die die Behandlung abbrachen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein. Die Nachbeobachtungsphase wurde bis zum Zeitpunkt des Todes, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Lost-to-follow-up des Patienten in der Nachbeobachtung fortgesetzt. Im Rahmen der Extensionsphase war eine Erhebung der Fragebögen FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS nicht vorgesehen.

Die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab (Arm B) wurde in 21-Tage Zyklen verabreicht. Dabei erhielten die Patienten in Arm B Lenvatinib 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) einmal täglich und Pembrolizumab 200 mg (zwei Durchstechflaschen à 4 mL Lösung zur Infusion mit 100 mg Pembrolizumab) einmal alle drei Wochen. In der Kontrollgruppe, dem Arm C, erhielten die Patienten Sunitinib 50 mg (zwei 25 mg Kapseln oder vier 12,5 mg Kapseln) einmal täglich nach einem Zeitplan von vier Wochen Behandlung, gefolgt von zwei Wochen Pause.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Everolimus; Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm C: Sunitinib). Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren „Region“ (zwei Ausprägungen: Region 1 (Westeuropa und Nordamerika) und Region 2 (Rest der Welt) und „MSKCC-Risikoscore“ (drei Ausprägungen: Günstig, Intermediär, Ungünstig). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des offenen Studiendesigns, nicht verblindet.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 307 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, 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
- ORR, ergänzend dargestellt
- FKSI-DRS
- EORTC QLQ-C30 – Symptomatik
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Verträglichkeit

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

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 Patienten, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung für die Analyse erfolgt anhand der geplanten Gruppenzuteilung unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Analysen der Fragebögen FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der ITT-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation

erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Die Analysen zu Verträglichkeit basierten auf dem SAS. Das SAS umfasst alle Patienten, 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 Sunitinib wurden Analysen mit stratifizierten Modellen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß interaktivem Voice and Web Response System (IxRS), durchgeführt. Dabei handelte es sich um folgende Stratifizierungsfaktoren:

- Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“)
- MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“)

Während des Studienverlaufs gab es vier a priori geplante und im statistischen Analyseplan definierte Datenschnitte. Zum ersten Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018 wurde die erste Interimsanalyse der ORR und der Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) zur Überprüfung der vorläufigen Wirksamkeit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab für eine mögliche Einreichung beim FDA Accelerated Approval Programm durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019 wurde die erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR angesetzt. Die Interimsanalysen sollte etwa vier Monate nach Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt werden, nachdem etwa 80 % der PFS-Ereignisse (310 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 145 Todesfälle (45 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Zum dritten Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020 fand die finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS statt. Die Analysen sollten durchgeführt werden, nachdem 100 % der PFS-Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

Für den Endpunkt **OS** wurden – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine

Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die erste Interimsanalyse des OS fand zum IA2 am 15.11.2019 statt. Eine zweite Interimsanalyse wurde zum IA3 am 28.08.2020 durchgeführt. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

Für den Endpunkt **PFS** wurde – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

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

Die erste Interimsanalyse des PFS fand mit dem IA2 am 15.11.2019 statt. Die finale Analyse fand mit dem IA3 am 28.08.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **FKSI-DRS**-Fragebogens bezüglich des Gesamtscores zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte (15 %) im Gesamtscore wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des FKSI-DRS fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens bezüglich der Funktionen Physische Funktion, Rollenfunktionsniveau, Emotionale Funktion, Kognitive

Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und Globaler Gesundheitsstatus zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score der jeweiligen Funktion bzw. des Globalen Gesundheitsstatus wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

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

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EQ-5D VAS fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

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, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu den drei vorliegenden Datenschnitten IA1 am 06.12.20218, IA2 am 15.11.2019 und IA3 am 28.08.2020 statt.

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab und Sunitinib-Monotherapie) der Studie 307 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62,3 Jahre im Kombinationstherapiearm und 60,8 Jahre im Sunitinib-Arm. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte im Kombinationsarm 71,8 % und im Sunitinib-Arm 77 % aller Patienten aus. 55,8 % der Patienten im Kombinationsarm bzw. 55,7 % der Patienten im Sunitinib-Arm kamen aus Westeuropa oder Nordamerika.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die Risikoscores (MSKCC-Risikoscore und IMDC-Risikoscore) war in beiden Gruppen vergleichbar. Der MSKCC-Risikoscore in der Ausprägung „Günstig“ betrug im Kombinationsarm 27 % und im Sunitinib-Arm 27,2 %, in der Ausprägung „Intermediär“ 63,9 % im Kombinationsarm und 63,9 % im Sunitinib-Arm und in der Ausprägung „Ungünstig“ 9 % im Kombinationsarm und 9 % im Sunitinib-Arm. Auch der IMDC-Risikoscore war in den drei Ausprägungen „Günstig“, „Intermediär“ und „Ungünstig“ in beiden Armen vergleichbar. In der Ausprägung „Günstig“ betrug der Score im Kombinationsarm 31 % und im Sunitinib-Arm 34,7 %, in der Ausprägung „Intermediär“ betrug er 59,2 % im Kombinationsarm und 53,8 % im Sunitinib-Arm und in der Ausprägung „Ungünstig“ waren es 9,3 % im Kombinationsarm und 10,4 % im Sunitinib -Arm.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-15).

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 307 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 73,6 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Von den 181 Studienzentren waren 41 in Nordamerika und 93 in Europa lokalisiert. Insgesamt tragen damit 597 (55,8 %) Patienten den größeren Teil zur gesamten Studienpopulation bei. Auch die Patienten aus nordamerikanischen Zentren werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich somit auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2020) und der europäischen (Escudier 2019; Ljungberg 2020) bzw. der internationalen Leitlinien wider (Motzer 2020).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe mit fortgeschrittenem RCC, 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 beim RCC bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 307 liegt bei 61,7 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 Patienten gilt. Bezüglich der UE finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, sodass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Des Weiteren entspricht die Intervention in Studie 307 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 Kisplyx® eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai GmbH 2021).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 307 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 307	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 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 verdeckt über ein IxRS 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 17,0 Monaten im Interventionsarm und bei 7,8 Monaten im Kontrollarm. Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer betrug 25,4 Monate im Interventionsarm und 24,0 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
	OS	PFS FKSI-DRSEORTC QLQ-C30 – Symptomatik EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 – Funktion / Globaler Gesundheitsstatus	UE Schweres UE[a] SUE UE, das zum Therapieabbruch führte Schweres CSE / AEOSI[a] schwerwiegendes CSE / AEOSI
307	ja	ja	ja	ja

a: Definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse);
CSE: Clinically Significant Events (klinisch signifikante Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; 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 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten, Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen oder 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. 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. 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 letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt und wird in Anhang 4-G dargestellt.
EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-19).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts OS betrug 24,9 Monate im Interventionsarm und 21,5 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 Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus Studie 307 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse/N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
OS	80/355 (22,5)	NE [33,6; NE]	101/357 (28,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,49; 0,88]	0,0052

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

Eisai Inc. 2021a

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt keine relevante Abweichung von der Proportionalitätsannahme (d.h. die Kurven laufen hinreichend parallel), welche die Grundlage des Cox-Modells für proportionale Hazards darstellt. Damit kann das HR auf Basis des Cox-Modells berechnet werden. Auch die Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Überleben sind damit valide und interpretierbar. Zu den HR mit den entsprechenden 95 %-KI wurden – wie üblich in den Kaplan-Meier-Kurven – Log-Rank-Tests für jeden Datenschnitt durchgeführt. Da der Log-Rank-Test und das 95 %-KI für das HR nicht auf Basis desselben Ansatzes berechnet werden, kann es hier zu Abweichungen bezüglich der Signifikanz kommen. Eine Ursache liegt in der Methodik, da der Log-Rank-Test als nicht-parametrischer Ansatz auf logarithmierten Rängen basiert und nur asymptotisch äquivalent ist zum Likelihood Ratio Test, der im Cox-Modell verwendet wird. Im vorliegenden Dossier wird auf Basis des 95 %-KI des HR von statistischer Signifikanz gesprochen, wenn das KI komplett unterhalb der Eins liegt. Diese Signifikanz wird zusammen mit dem Unterschied im medianen Überleben für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der p-Wert des Log-Rank-Tests wird zusätzlich berichtet und hat nur beschreibenden Charakter.

Basierend auf dem stratifizierten Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie für den Datenschnitt 28.08.2020

ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im OS (HR 0,66; 95 %-KI [0,49; 0,88]).

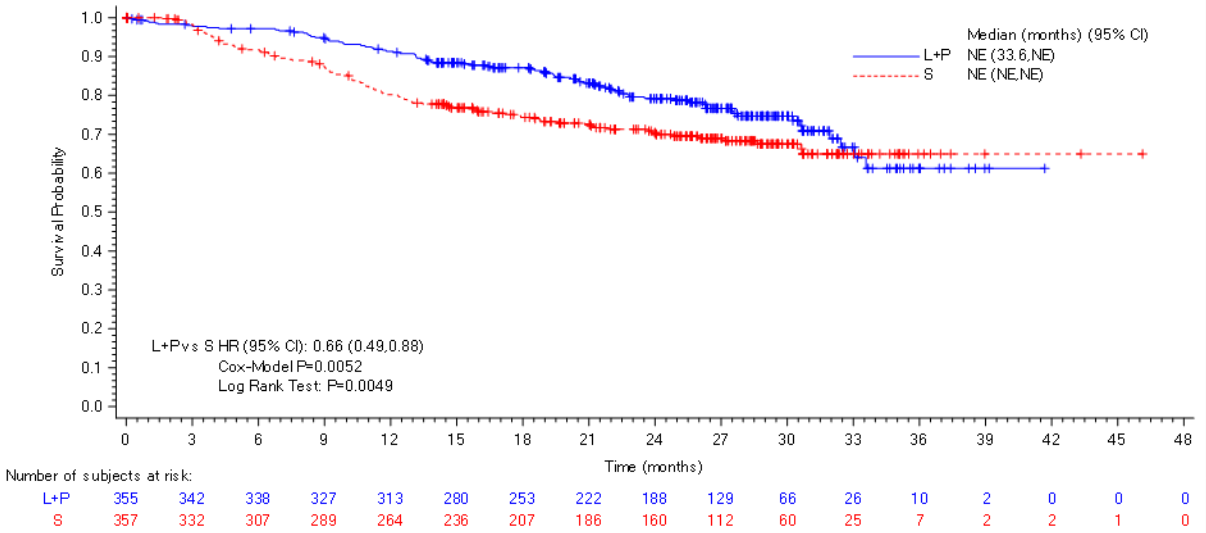

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio
Quelle: Eisai Inc. 2021a

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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST-Kriterien v. 1.1 definierte Krankheitsprogression beobachtet wurde, ohne dass mehr als eine adäquate radiologische Beurteilung fehlt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR). Die Auswertung des IIR stellt aufgrund ihres verblindeten und unabhängigen Charakters im Folgenden die Hauptanalyse dar. Die Auswertung durch den Prüfarzt wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt. 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. 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 letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt. Ergänzend wurden die im CSR berichteten Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu stützen.
CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Endpunkt OS beschrieben – 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 Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-22).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts PFS (IIR) betrug 14,8 Monate im Interventionsarm und 6,5 Monate im Kontrollarm.

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

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS aus Studie 307 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse/N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
PFS (IIR)	180/355 (50,7)	22,1 [18,4; 25,9]	232/357 (65,0)	9,2 [7,0; 11,0]	0,41 [0,33; 0,50]	<0,0001

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

Eisai Inc. 2021a

Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis der IIR ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten absoluten Vorteil von 12,9 Monaten für das mediane PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 28.08.2020. Das mediane PFS war im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit 22,1 Monaten (95 %-KI [18,4; 25,9]) 12,9 Monate länger als im Sunitinib-Arm mit 9,2 Monaten (95 %-KI [7,0; 11,0]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,41; 95 %-KI [0,33; 0,50]). Das stratifizierte HR liegt unter dem von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von < 0,5, womit das Ergebnis aus Sicht der DGHO als klinisch relevant zu betrachten ist (Tabelle 4-23).

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 Sunitinib in Monotherapie.

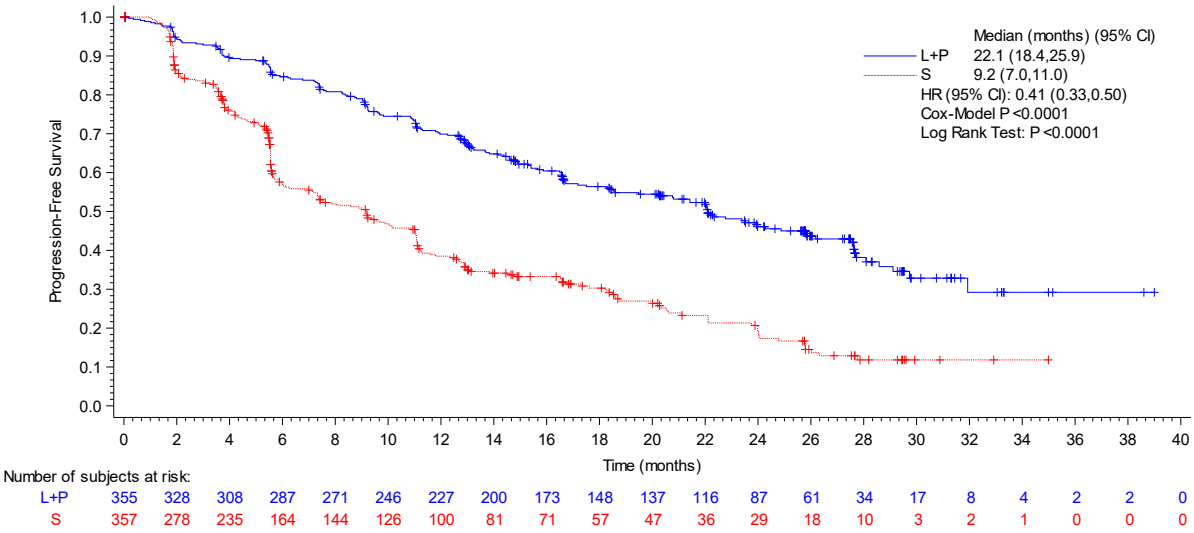

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**	**Sunitinib (N=357)**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Median[a] (Monate) [95 %-KI]	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020				
PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	22,1 [17,1; 26,9]	9,5 [7,9; 11,1]	0,47 [0,38; 0,58]	<0,0001

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

Eisai Inc. 2021a

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) zeigt sich konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse des Endpunkts PFS mittels IIR. Die Kombinationstherapie zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie sowohl bezogen auf das mediane PFS als auch bezogen auf das Risiko einer Progression basierend auf dem Cox-Modell einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zum Datenschnitt am 28.08.2020 (Tabelle 4-24).

Die Sensitivitätsanalyse stützt somit die Robustheit der Hauptanalyse.

Ergänzende Analyse

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse werden ergänzend die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR dargestellt.

Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem CR oder einem teilweisen Tumoransprechen (partial response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch IIR gemäß RECIST v. 1.1 sowie durch den Prüfarzt, zum Datenschnitt 28.08.2020. Die

Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**			
	Ereignisse/N (%)	**Ereignisse /N (%)**	**RR[a] [95 %-KI]**	**OR[a] [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
ORR (IIR)	252/355 (71,0)	129/357 (36,1)	1,97 [1,69; 2,29]	4,35 [3,16; 5,97]	34,85 [27,99; 41,72]	<0,0001
ORR (Tumor-bewertung durch den Prüfarzt)	244/355 (68,7)	122/357 (34,2)	2,01 [1,72; 2,36]	4,30 [3,13; 5,90]	34,56 [27,67; 41,45]	<0,0001

a: Berechnung mittels CMH Methode, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“).

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); RD: Risk Difference (Risikodifferenz); RR: Relatives Risiko

Eisai Inc. 2021a

Die Analyse des ergänzenden Endpunkts ORR (IIR) ergab für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib als Monotherapie einen statistisch signifikanten und einen in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zum Datenschnitt am 28.08.2020. Dieser spiegelt sich in allen drei Effektmaßen wider, bei denen für die relativen Effektmaße das 95 %-KI deutlich über der Eins liegt, für die Differenz deutlich über der Null. Die entsprechenden Ergebnisse der Bewertung durch den Prüfarzt sind konsistent dazu. Im Kombinationsarm zeigten insgesamt 71 % der Patienten nach IIR-Bewertung bzw. 68,7 % nach Prüfarzt-Bewertung ein Ansprechen im Vergleich zu 36,1 % (IIR-Bewertung) und 34,2 % (Prüfarzt-Bewertung) im Sunitinib-Arm (Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib 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.

4.3.1.3.1.2.2 Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Der FKSI-DRS ist ein patientenbasierter Fragebogen, der als Bestandteil des FKSI-19 spezifische, mit Nierenkrebs assoziierte Symptome anhand von neun Items erfasst: • Energielosigkeit • Schmerzen • Gewichtsverlust • Knochenschmerzen • Fatigue • Kurzatmigkeit • Husten • Fieber • Hämaturie Der Patient bewertet jedes Item mit Hilfe einer fünfstufigen Likertskala von 0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich oder 4=sehr. Der Gesamtscore liegt zwischen 0 (höchste Symptombelastung) und 36 (niedrigste Symptombelastung). Eine Veränderung um 6 Punkte (> 15 % der Gesamtskala) gegenüber Baseline wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline. Dabei ist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wie folgt definiert: • Zeit bis eine erstmalige Verschlechterung um mindestens 6 Punkte gegenüber Baseline auftritt. Patienten ohne dokumentierte Verschlechterung um mindestens 6 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im

	FKSI-DRS Gesamtscore wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore 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 ANCOVA Modellen, welche die Behandlung, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region einschließen. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline dargestellt. Dabei ist die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung folgt definiert: • Zeit bis eine Verschlechterung um mindestens 6 Punkte gegenüber Baseline auftritt, welche zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Sollte nach dem erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 6 Punkte oder nach mehreren aufeinanderfolgenden Verschlechterungen um mindestens 6 Punkte eine Verbesserung oder eine Verschlechterung um weniger als 6 Punkte auftreten, so gilt der Patient ab diesem Erhebungszeitpunkt noch nicht als Responder, kann jedoch zu einem späteren Erhebungszeitpunkt noch zu einem Responder werden, wenn abermals eine Verschlechterung um mindestens 6 Punkte auftritt, welche dann zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Patienten ohne dokumentierte anhaltende Verschlechterung um mindestens 6 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; IA: Interimsanalyse; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-DRS ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. 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 FKSI-DRS als hoch eingestuft (Tabelle 4-27).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts FKSI-DRS betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 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 4-28 sind die Rücklaufquoten des FKSI-DRS dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des FKSI-DRS berechnet werden konnte.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des FKSI-DRS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungs-zeitpunkt[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**		**Sunitinib (N=357)**	
	n1 (%)	**n2 (%)**	**n1 (%)**	**n2 (%)**
Baseline	336 (94,6)	329 (92,7)	323 (90,5)	318 (89,1)
Zyklus 2	328 (92,4)	320 (90,1)	304 (85,2)	298 (83,5)
Zyklus 3	313 (88,2)	306 (86,2)	292 (81,8)	286 (80,1)
Zyklus 4	315 (88,7)	305 (85,9)	260 (72,8)	258 (72,3)
Zyklus 5	312 (87,9)	305 (85,9)	263 (73,7)	261 (73,1)
Zyklus 6	309 (87,0)	308 (86,8)	255 (71,4)	252 (70,6)
Zyklus 7	303 (85,4)	300 (84,5)	239 (66,9)	238 (66,7)
Zyklus 8	302 (85,1)	296 (83,4)	222 (62,2)	219 (61,3)
Zyklus 9	294 (82,8)	289 (81,4)	207 (58,0)	205 (57,4)
Zyklus 10	278 (78,3)	277 (78,0)	194 (54,3)	188 (52,7)
Zyklus 11	280 (78,9)	277 (78,0)	183 (51,3)	182 (51,0)
Zyklus 12	276 (77,7)	270 (76,1)	171 (47,9)	170 (47,6)
Zyklus 13	265 (74,6)	262 (73,8)	162 (45,4)	161 (45,1)
Zyklus 14	259 (73,0)	257 (72,4)	152 (42,6)	150 (42,0)
Zyklus 15	245 (69,0)	242 (68,2)	147 (41,2)	144 (40,3)
Zyklus 16 bis 59 und OTV[b]				

a: Die erste Erhebung des Fragebogens nach Baseline erfolgte in Zyklus 2.

b: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 16 bis 59 und OTV

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Off-Treatment Visite

Eisai Inc. 2021a

Die Rücklaufquoten des FKSI-DRS betrugen bis Zyklus 6 über 70 % und ab Zyklus 15 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-28).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt FKSI-DRS aus Studie 307 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse/ N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
FKSI-DRS Gesamtscore	189/330 (57,3)	45,29 [33,29; 60,57]	146/317 (46,1)	48,86 [28,00; 102,29]	1,10 [0,88; 1,36]	0,4196

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-29).

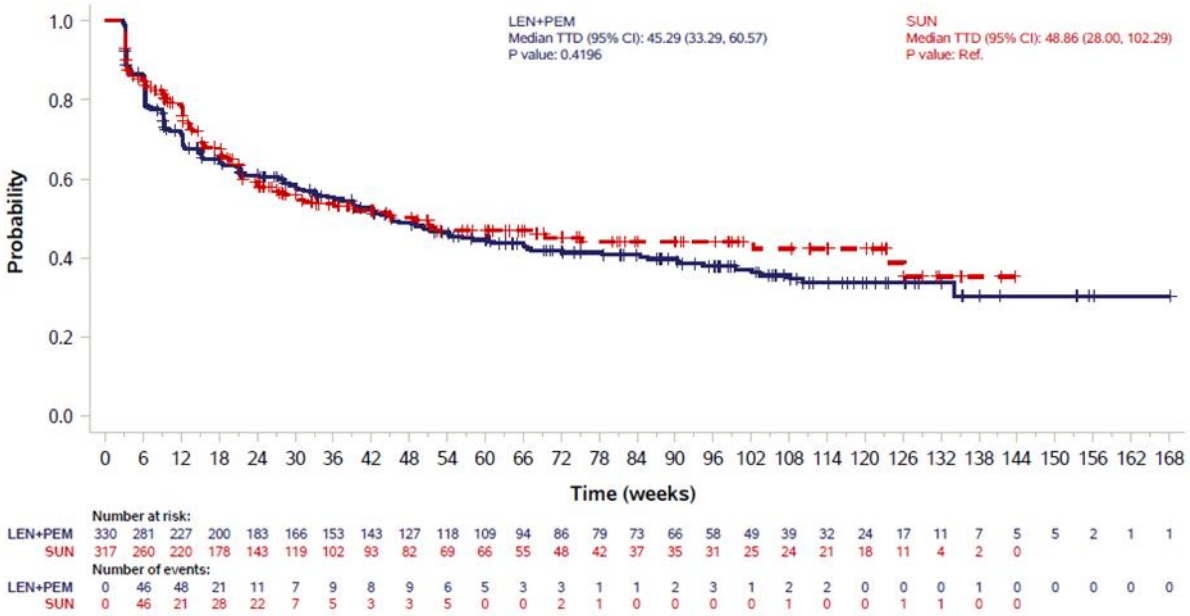

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**			**Sunitinib**			**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**		
	N	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**N**	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**MWD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Datenschnitt: 28.08.2020									
FKSI-DRS Gesamtscore	330	-0,58	0,23	317	-0,73	0,25	0,15 [-0,41; 0,71]	0,6049	0,04 [-0,11; 0,19]

a: Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt.

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

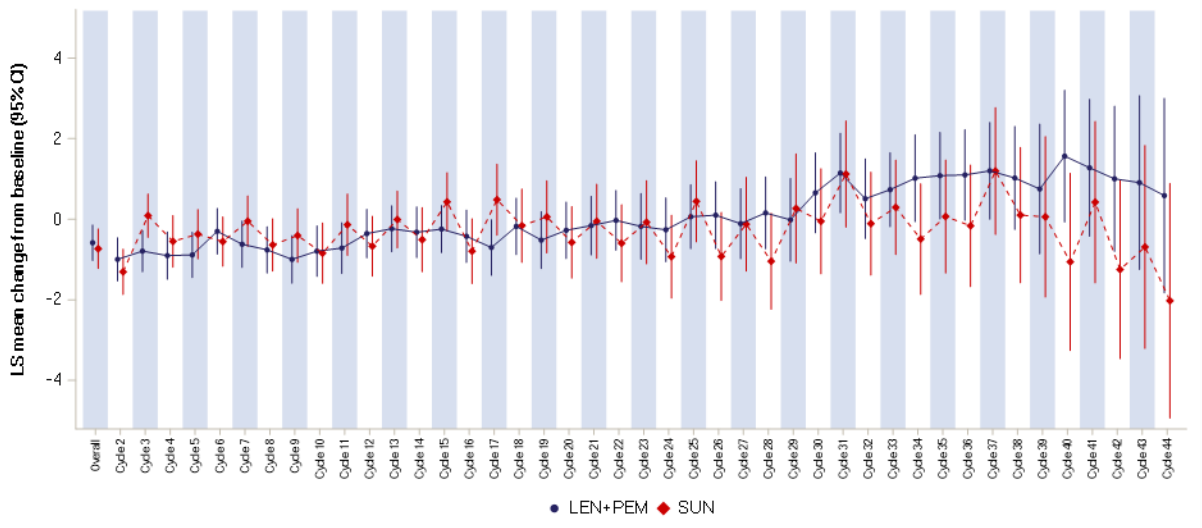

Abbildung 4-7: Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse/N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
FKSI-DRS Gesamtscore	62/330 (18,8)	159,00 [159,00; NE]	61/317 (19,2)	146,71 [130,29; NE]	0,64 [0,44; 0,91]	0,0136

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib (HR 0,64; 95 %-KI [0,44; 0,91]) (Tabelle 4-31).

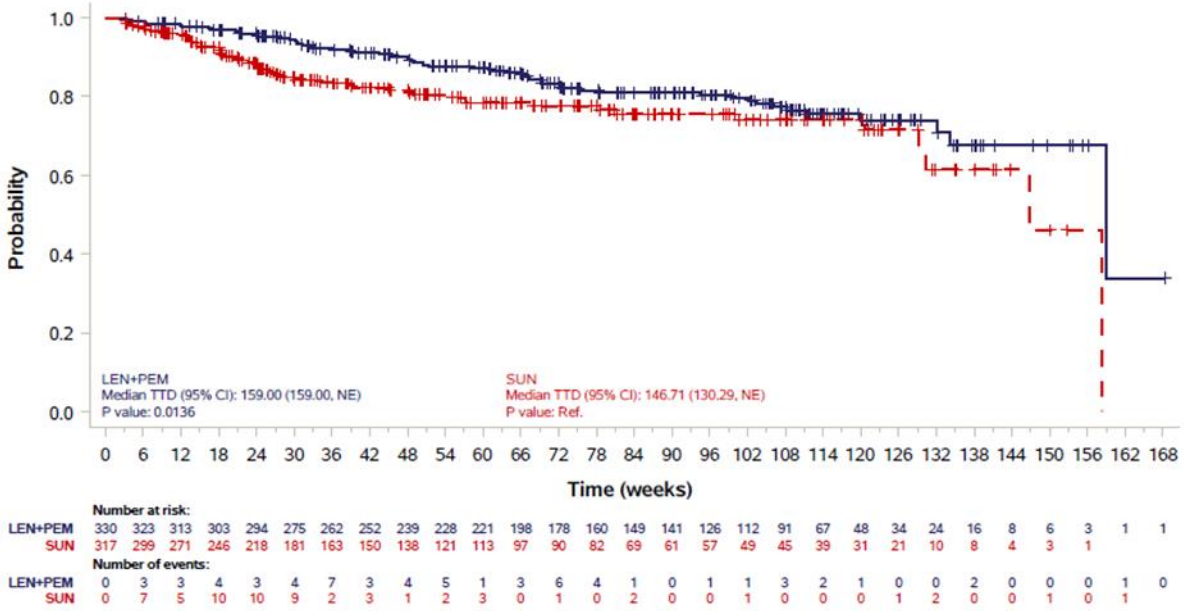

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

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 „FKSI-DRS“ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 European Organization 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 4-32: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Studie	Operationalisierung
Studie 307	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: Symptomskalen (7 Fragen) • Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) • Schmerz (Fragen 9, 19) • Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) • Atemnot (Frage 8) • Insomnie (Frage 11) • Appetitverlust (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Analysen für die 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: • 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. Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS Stratifizierungsfaktoren Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels

	Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Ergebnisse der Analysen 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 ANCOVA Modellen, welche die Behandlung, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region einschließen. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline dargestellt. Dabei ist die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wie folgt definiert: • Zeit bis eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Symptomskalen gegenüber Baseline auftritt, welche zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Sollte nach dem erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte oder nach mehreren aufeinanderfolgenden Verschlechterungen um mindestens 10 Punkte eine Verbesserung oder eine Verschlechterung um weniger als 10 Punkte auftreten, so gilt der Patient ab diesem Erhebungszeitpunkt noch nicht als Responder, kann jedoch zu einem späteren Erhebungszeitpunkt noch zu einem Responder werden, wenn abermals eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auftritt, welche dann zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Patienten ohne dokumentierte anhaltende Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen / anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IA: Interimsanalyse; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Eisai Inc. 2021a	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 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 aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – Symptomatik als hoch eingestuft (Tabelle 4-33).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 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 4-34 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungs-zeitpunkt[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**		**Sunitinib (N=357)**	
	n1 (%)	**n2 (%)**	**n1 (%)**	**n2 (%)**
Baseline	336 (94,6)	316 (89,0)	327 (91,6)	317 (88,8)
Zyklus 2	332 (93,5)	314 (88,5)	303 (84,9)	289 (81,0)
Zyklus 3	316 (89,0)	295 (83,1)	296 (82,9)	285 (79,8)
Zyklus 4	316 (89,0)	299 (84,2)	263 (73,7)	253 (70,9)
Zyklus 5	316 (89,0)	301 (84,8)	265 (74,2)	253 (70,9)
Zyklus 6	308 (86,8)	295 (83,1)	255 (71,4)	247 (69,2)
Zyklus 7	305 (85,9)	293 (82,5)	241 (67,5)	232 (65,0)
Zyklus 8	302 (85,1)	281 (79,2)	222 (62,2)	209 (58,5)
Zyklus 9	295 (83,1)	283 (79,7)	207 (58,0)	197 (55,2)
Zyklus 10	279 (78,6)	263 (74,1)	195 (54,6)	186 (52,1)
Zyklus 11	281 (79,2)	272 (76,6)	183 (51,3)	175 (49,0)
Zyklus 12	277 (78,0)	264 (74,4)	171 (47,9)	166 (46,5)
Zyklus 13	266 (74,9)	254 (71,5)	162 (45,4)	153 (42,9)
Zyklus 14	260 (73,2)	250 (70,4)	152 (42,6)	148 (41,5)
Zyklus 15	247 (69,6)	239 (67,3)	147 (41,2)	139 (38,9)
Zyklus 16 bis 59 und OTV[b]				

a: Die erste Erhebung des Fragebogens nach Baseline erfolgte in Zyklus 2.

b: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 16 bis 59 und OTV

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Off-Treatment Visite

Eisai Inc. 2021a

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 betrugen bis Zyklus 6 über 70 % und ab Zyklus 15 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-34).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik aus Studie 307 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-35: 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 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse /N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
Erschöpfung / Fatigue	279/329 (84,8)	6,14 [4,00; 6,57]	265/320 (82,8)	6,00 [3,57; 6,14]	0,92 [0,77; 1,08]	0,3522
Schmerz	271/330 (82,1)	7,14 [6,29; 9,29]	240/320 (75,0)	9,86 [9,14; 14,71]	1,12 [0,94; 1,33]	0,4106
Übelkeit und Erbrechen	241/329 (73,3)	21,14 [18,14; 27,29]	203/320 (63,4)	16,00 [12,29; 21,14]	0,97 [0,80; 1,16]	0,7300
Atemnot	190/329 (57,8)	39,29 [24,43; 51,00]	189/319 (59,2)	21,14 [15,43; 32,71]	0,79 [0,65; 0,97]	0,0233
Insomnie	217/328 (66,2)	21,29 [15,29; 28,00]	184/320 (57,5)	19,14 [15,00; 30,43]	1,02 [0,84; 1,24]	0,9215
Appetitverlust	251/329 (76,3)	18,29 [15,14; 21,71]	233/320 (72,8)	9,14 [6,29; 15,14]	0,82 [0,69; 0,98]	0,0281
Obstipation	192/329 (58,4)	31,29 [24,14; 55,71]	166/320 (51,9)	32,71 [24,14; 50,86]	0,96 [0,77; 1,18]	0,7343
Diarrhoe	266/329 (80,9)	15,43 [12,71; 20,86]	232/320 (72,5)	15,14 [12,14; 15,43]	0,90 [0,76; 1,08]	0,1318
Finanzielle Probleme	158/330 (47,9)	76,14 [51,00; NE]	118/319 (37,0)	120,29 [58,57; NE]	1,06 [0,83; 1,34]	0,9564

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar);

Eisai Inc. 2021a

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 „Atemnot“ (HR 0,79; 95 %-KI [0,65; 0,97]) und „Appetitverlust“ (HR 0,82; 95 %-KI [0,69; 0,98]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-35).

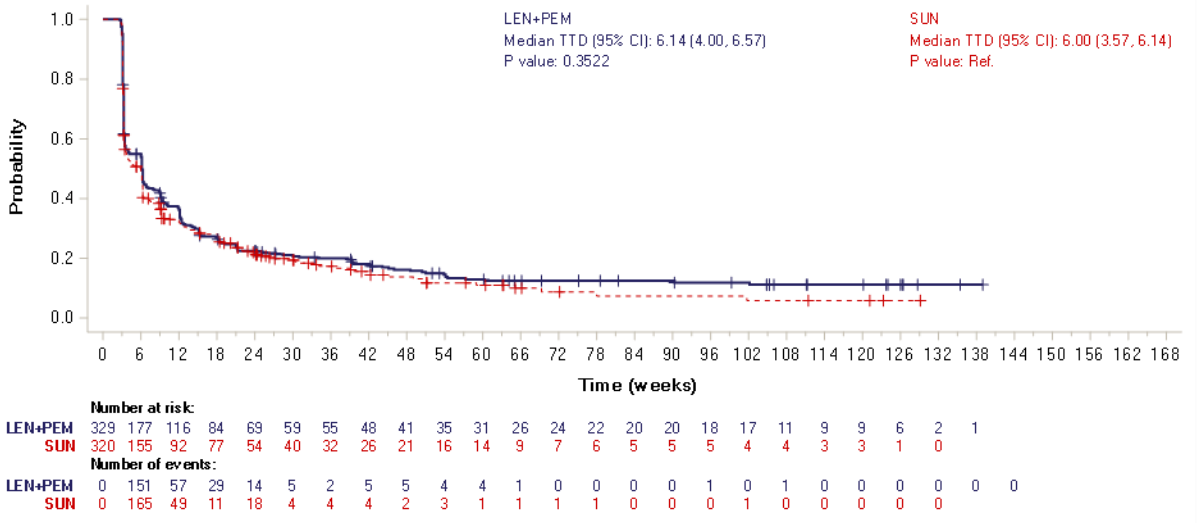

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

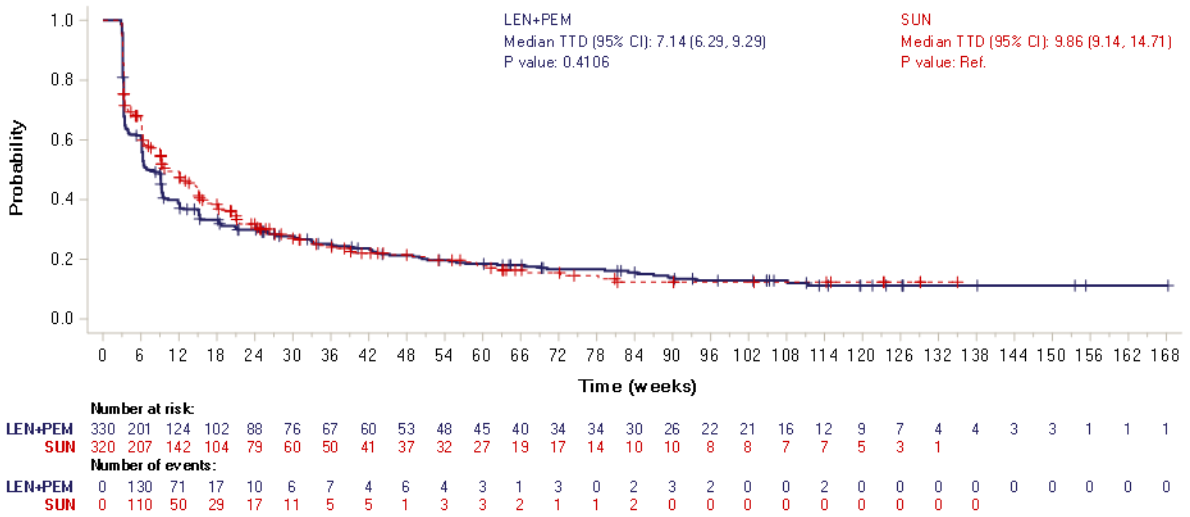

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

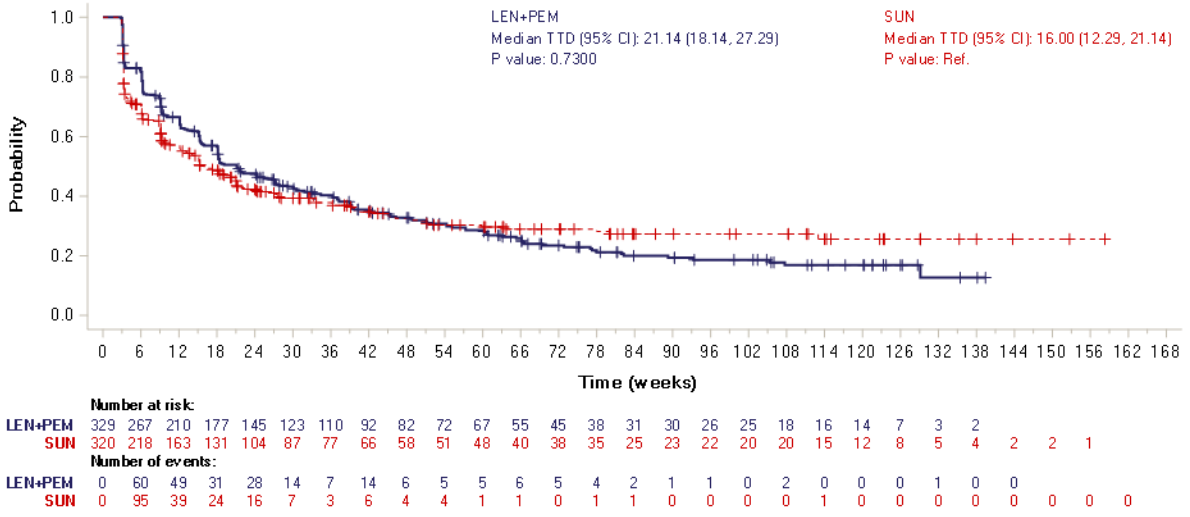

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

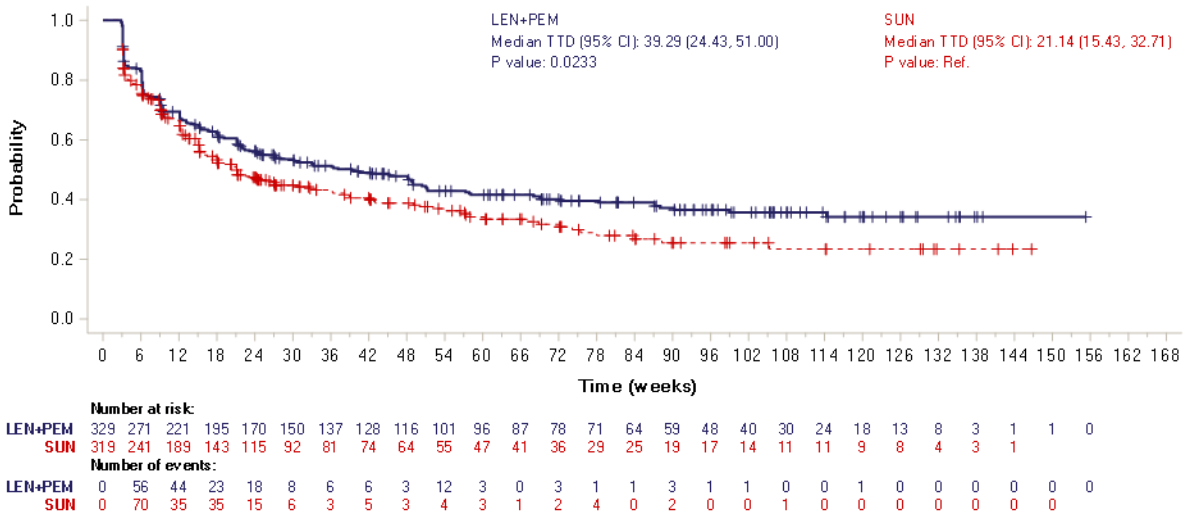

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

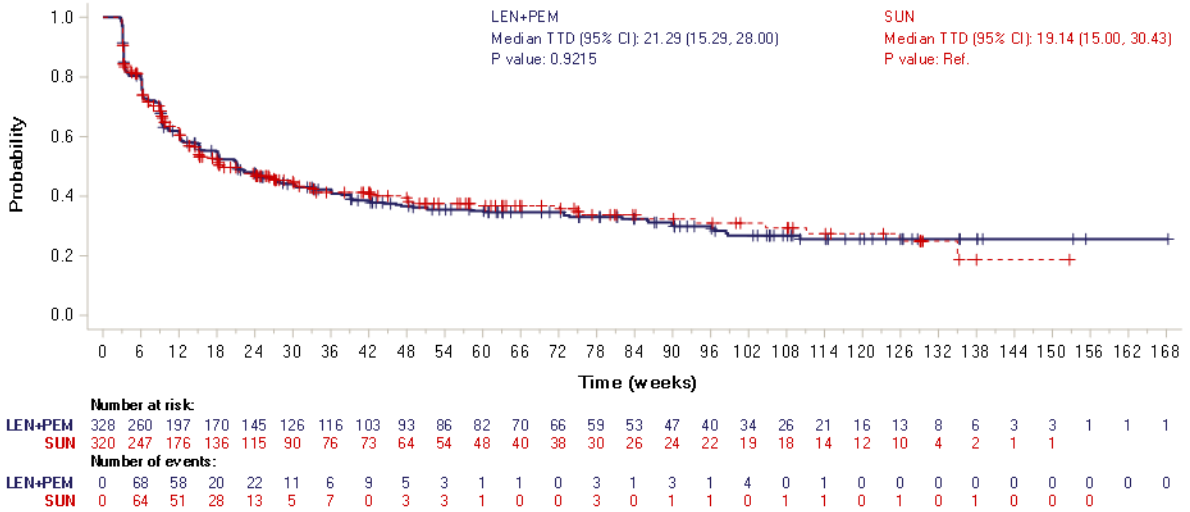

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

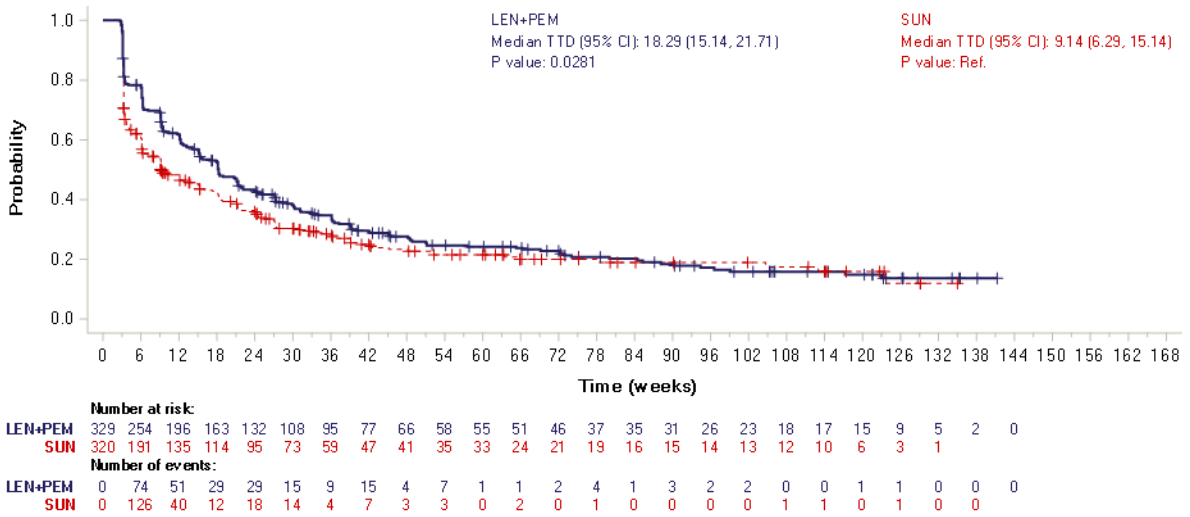

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

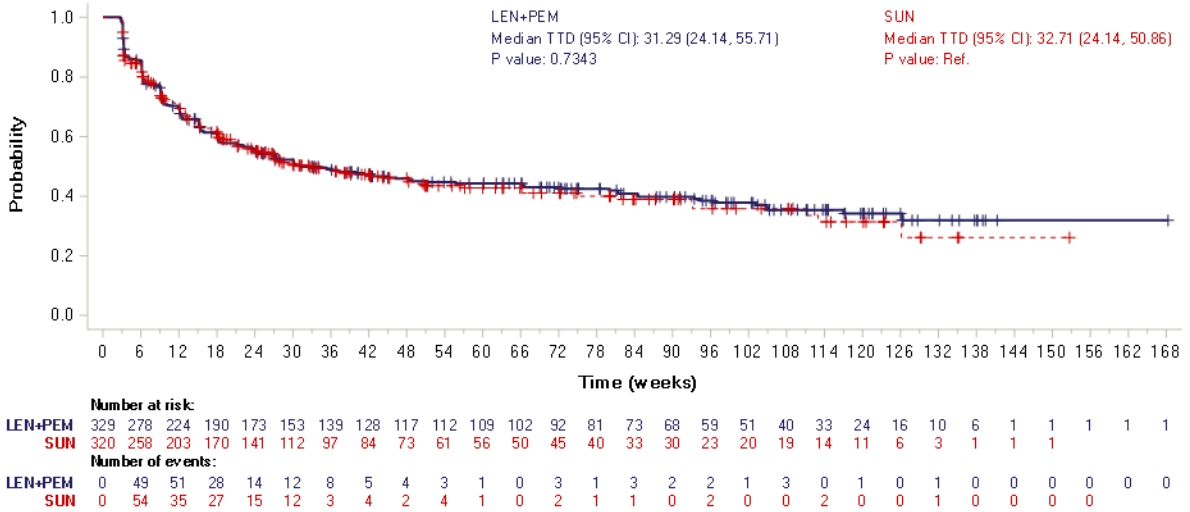

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

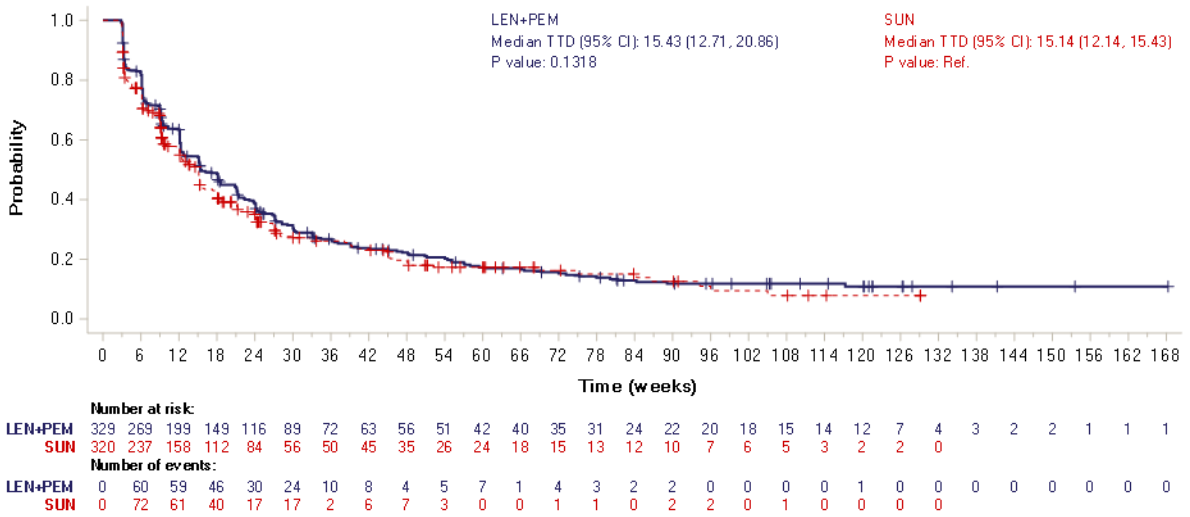

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

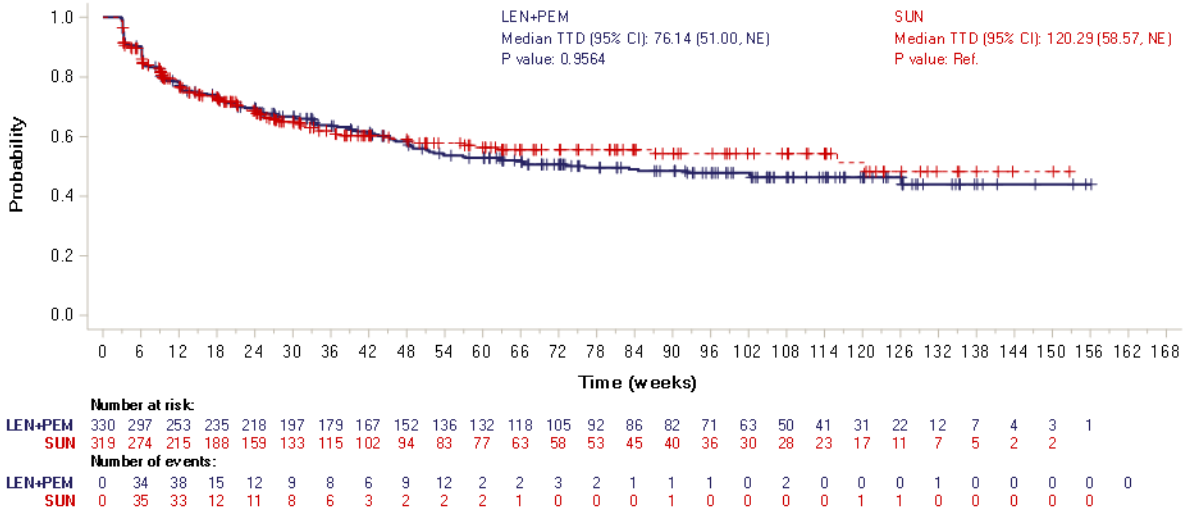

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**			**Sunitinib**			**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**		
	N	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**N**	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**MWD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Datenschnitt: 28.08.2020									
Erschöpfung / Fatigue	329	4,66	1,09	320	7,47	1,19	-2,81 [-5,49; -0,12]	0,0404	-0,16 [-0,32; -0,01]
Schmerz	330	4,67	1,02	320	5,68	1,15	-1,01 [-3,56; 1,54]	0,4357	-0,06 [-0,21; 0,09]
Übelkeit und Erbrechen	329	4,00	0,67	320	5,51	0,74	-1,51 [-3,12; 0,09]	0,0649	-0,15 [-0,30; 0,01]
Atemnot	329	1,10	1,03	319	3,87	1,14	-2,78 [-5,35; -0,21]	0,0340	-0,17 [-0,32; -0,01]
Insomnie	328	-1,79	1,11	320	-1,07	1,23	-0,72 [-3,46; 2,02]	0,6060	-0,04 [-0,19; 0,11]
Appetit-verlust	329	7,58	1,16	320	7,33	1,28	0,25 [-2,54; 3,05]	0,8581	0,01 [-0,14; 0,17]
Obstipation	329	-0,36	0,79	320	1,74	0,88	-2,1 [-4,01; -0,19]	0,0313	-0,17 [-0,32; -0,02]
Diarrhoe	329	10,56	1,01	320	9,37	1,14	1,19 [-1,35; 3,72]	0,3593	0,07 [-0,08; 0,23]
Finanzielle Probleme	330	2,91	1,27	319	2,70	1,38	0,21 [-3,08; 3,51]	0,8997	0,01 [-0,14; 0,16]

a: Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

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 Symptomskala „Erschöpfung / Fatigue“ (MWD -2,81; 95 %-KI [-5,49; -0,12]) und der Einzelfragen zu „Obstipation“ (MWD -2,1; 95 %-KI [-4,01; -0,19]) und „Atemnot“ (MWD -2,78; 95 %-KI [-5,35; -0,21]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigt

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

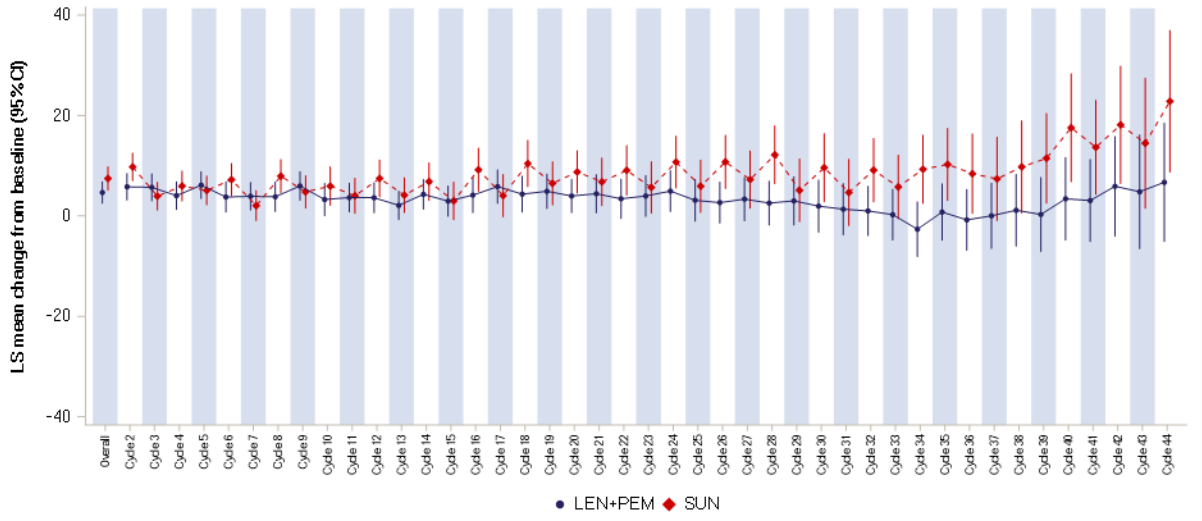

Abbildung 4-18: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate);
Quelle: Eisai Inc. 2021a

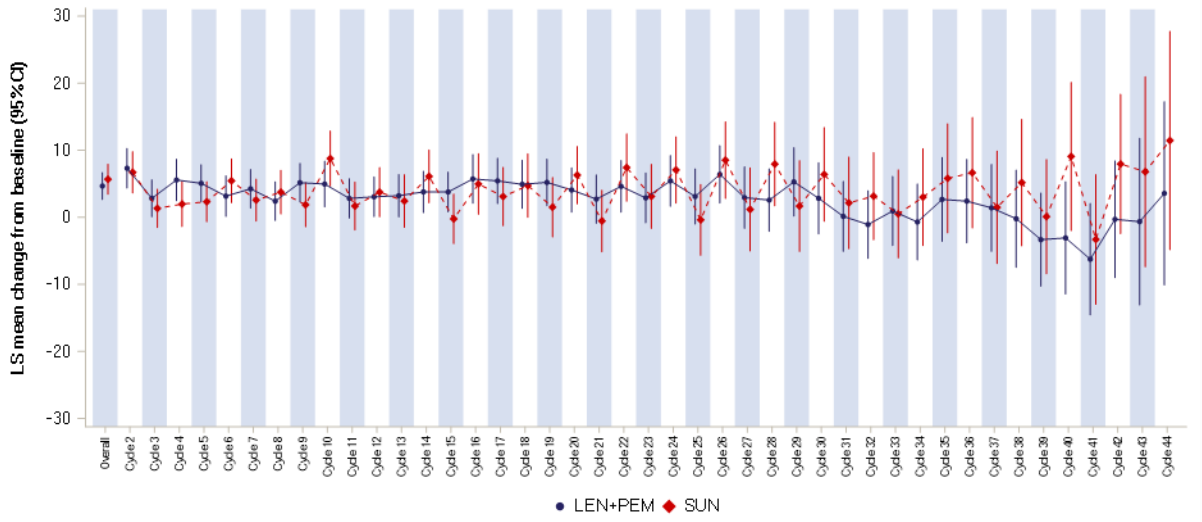

Abbildung 4-19: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

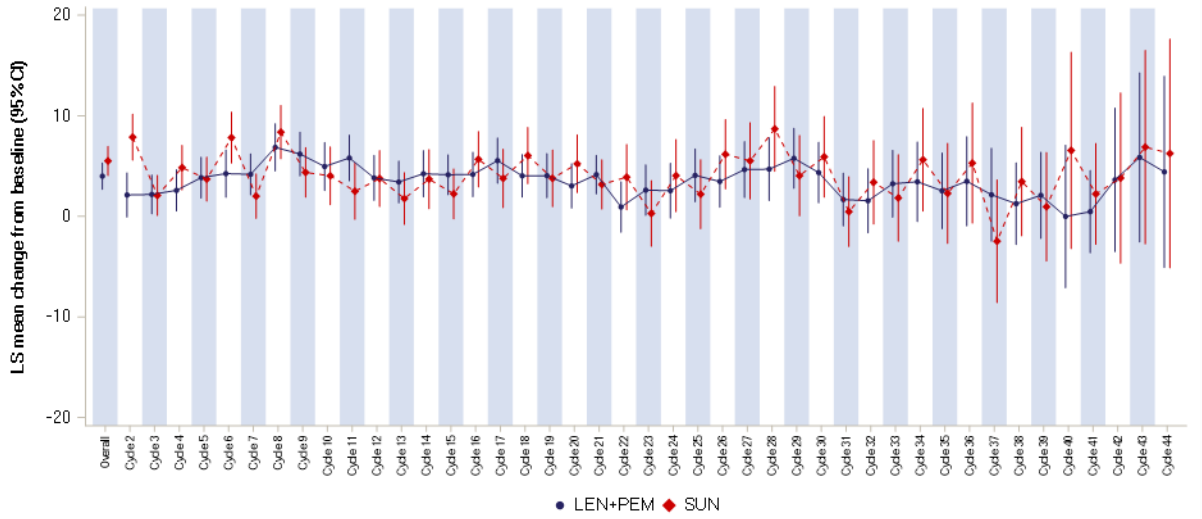

Abbildung 4-20: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

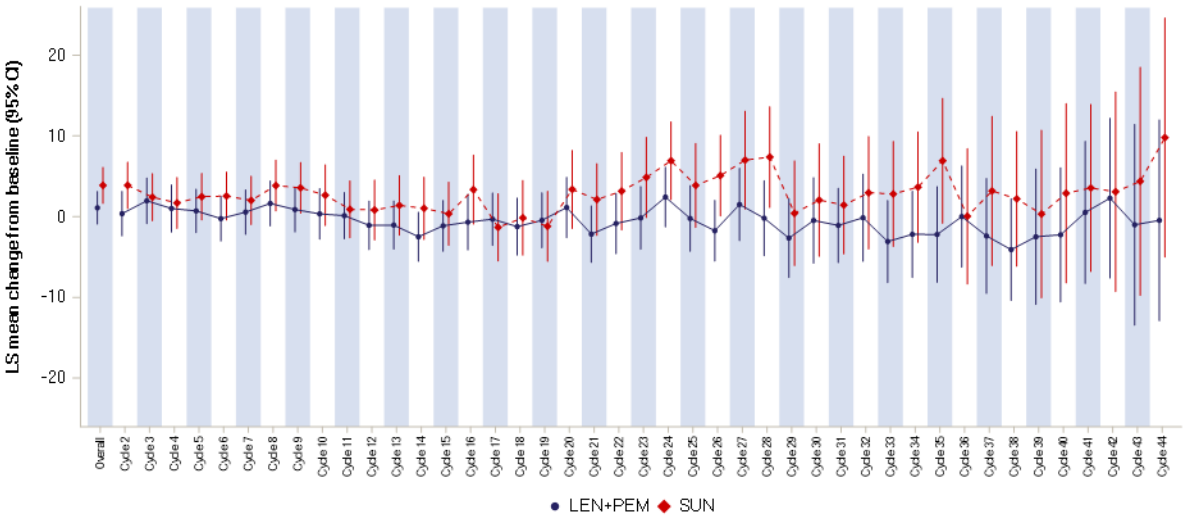

Abbildung 4-21: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

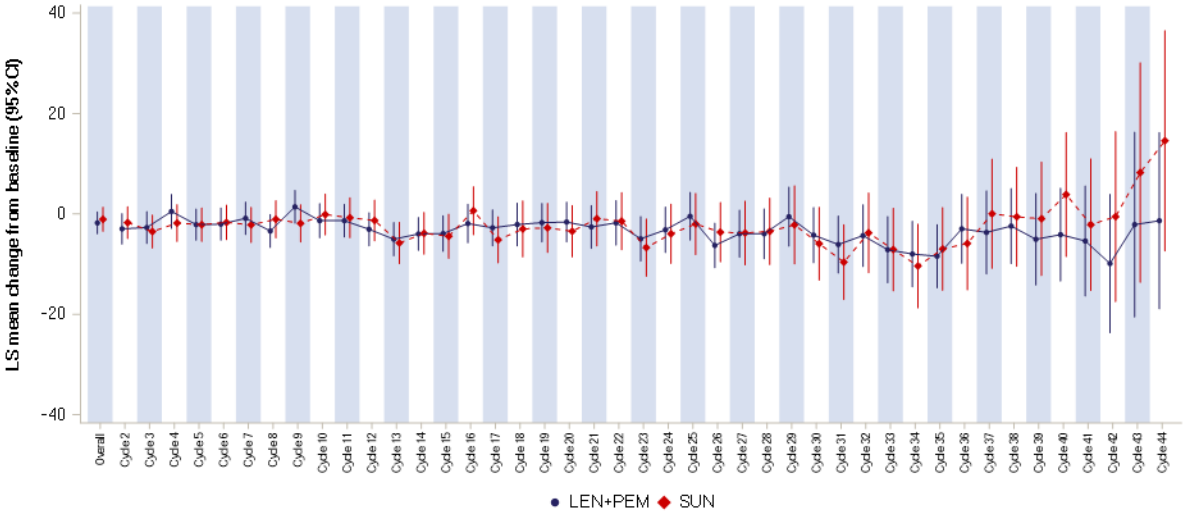

Abbildung 4-22: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

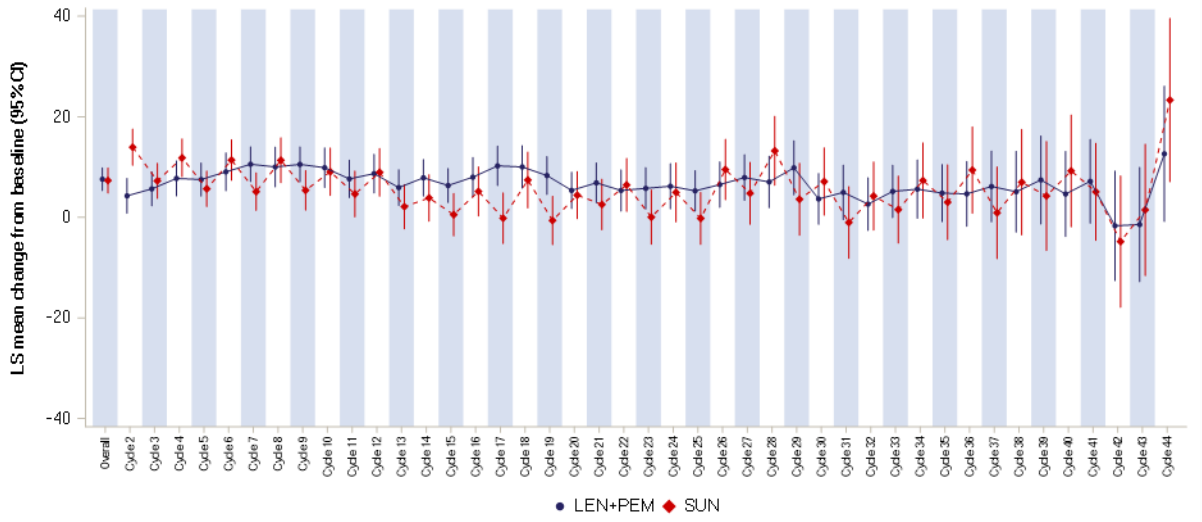

Abbildung 4-23: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

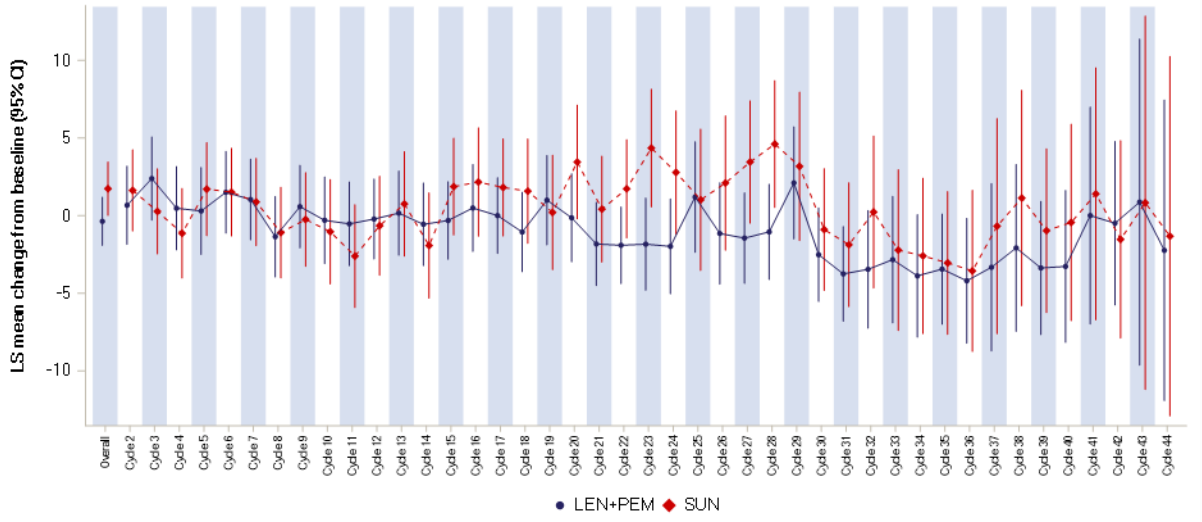

Abbildung 4-24: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

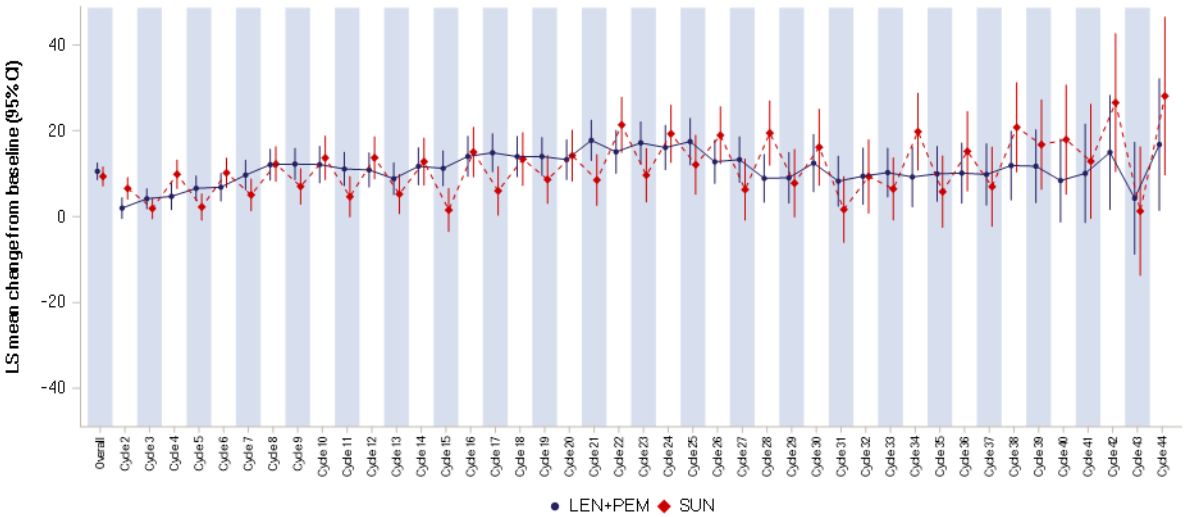

Abbildung 4-25: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

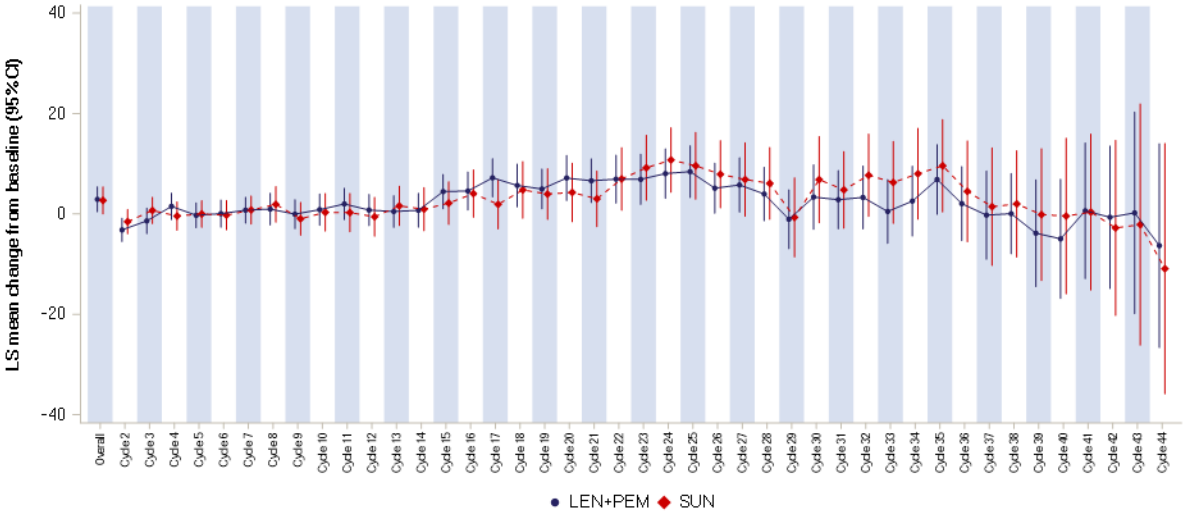

Abbildung 4-26: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse /N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
Erschöpfung / Fatigue	143/329 (43,5)	110,14 [96,29; 120,29]	170/320 (53,1)	59,00 [45,14; 81,14]	0,53 [0,42; 0,66]	<0,0001
Schmerz	128/330 (38,8)	119,71 [105,29; 138,29]	122/320 (38,1)	105,29 [75,29; 130,29]	0,68 [0,53; 0,88]	0,0030
Übelkeit und Erbrechen	74/329 (22,5)	147,29 [143,86; 165,00]	82/320 (25,6)	131,29 [120,57; NE]	0,54 [0,39; 0,75]	0,0002
Atemnot	80/329 (24,3)	153,14 [134,14; NE]	90/319 (28,2)	126,14 [108,14; NE]	0,55 [0,41; 0,75]	0,0001
Insomnie	91/328 (27,7)	156,14 [128,71; NE]	91/320 (28,4)	126,14 [111,14; 146,71]	0,62 [0,46; 0,83]	0,0014
Appetit-verlust	89/329 (27,1)	139,00 [134,71; NE]	98/320 (30,6)	129,29 [117,29; 146,71]	0,59 [0,44; 0,79]	0,0003
Obstipation	52/329 (15,8)	NE [NE; NE]	71/320 (22,2)	NE [126,14; NE]	0,48 [0,33; 0,68]	<0,0001
Diarrhoe	106/329 (32,2)	126,29 [117,14; 146,29]	97/320 (30,3)	120,43 [105,14; 131,29]	0,64 [0,48; 0,85]	0,0017
Finanzielle Probleme	80/330 (24,2)	153,57 [153,57; NE]	67/319 (21,0)	NE [NE; NE]	0,80 [0,57; 1,11]	0,1855

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden 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 auf den Symptomskalen „Erschöpfung / Fatigue“ (HR 0,53; 95 %-KI [0,42; 0,66]), „Schmerz“ (HR 0,68; 95 %-KI [0,53; 0,88]) und „Übelkeit und Erbrechen“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,39; 0,75]), sowie bezüglich der Einzelfragen zu „Atemnot“ (HR 0,55; 95 %-KI [0,41; 0,75]), „Insomnie“ (HR 0,62; 95 %-KI [0,46; 0,83]), „Appetitverlust“ (HR 0,59; 95 %-KI [0,44; 0,79]), „Obstipation“ (HR 0,48; 95 %-KI [0,33; 0,68]) und „Diarrhoe“ (HR 0,64; 95 %-KI [0,48; 0,85]). Für die Einzelfrage zu „finanzielle Probleme“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-37).

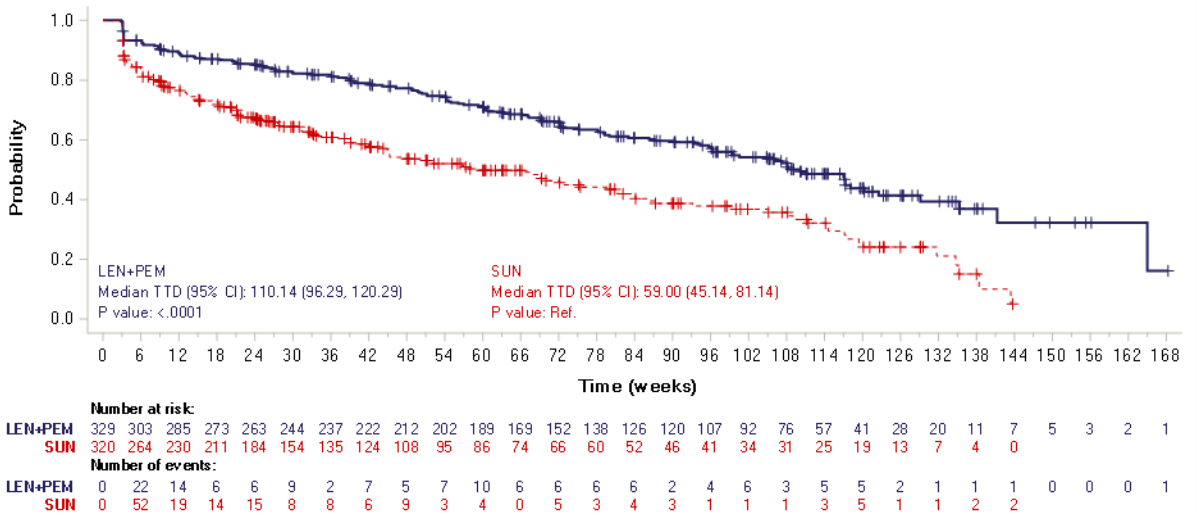

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

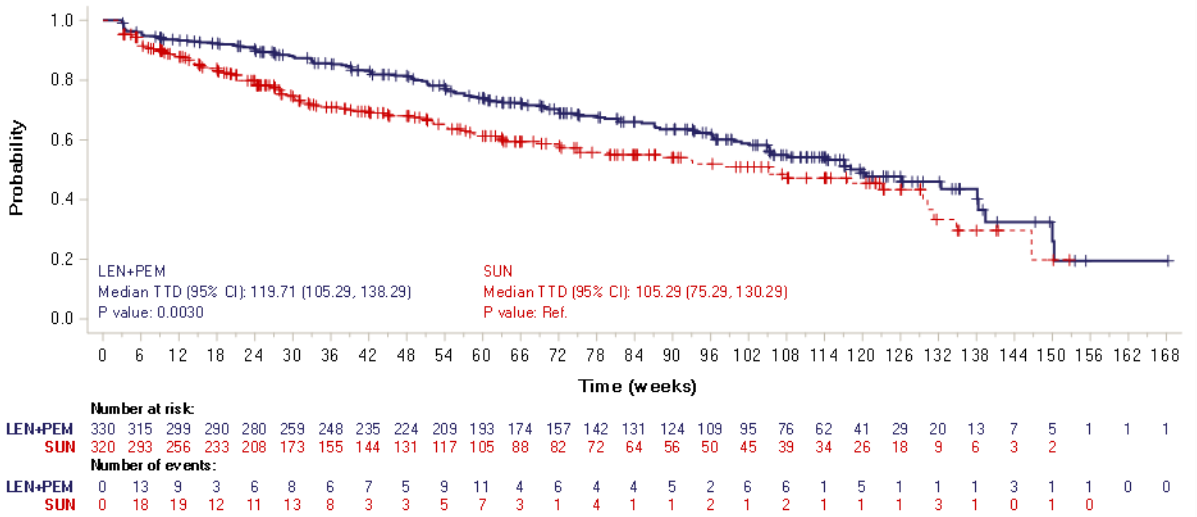

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

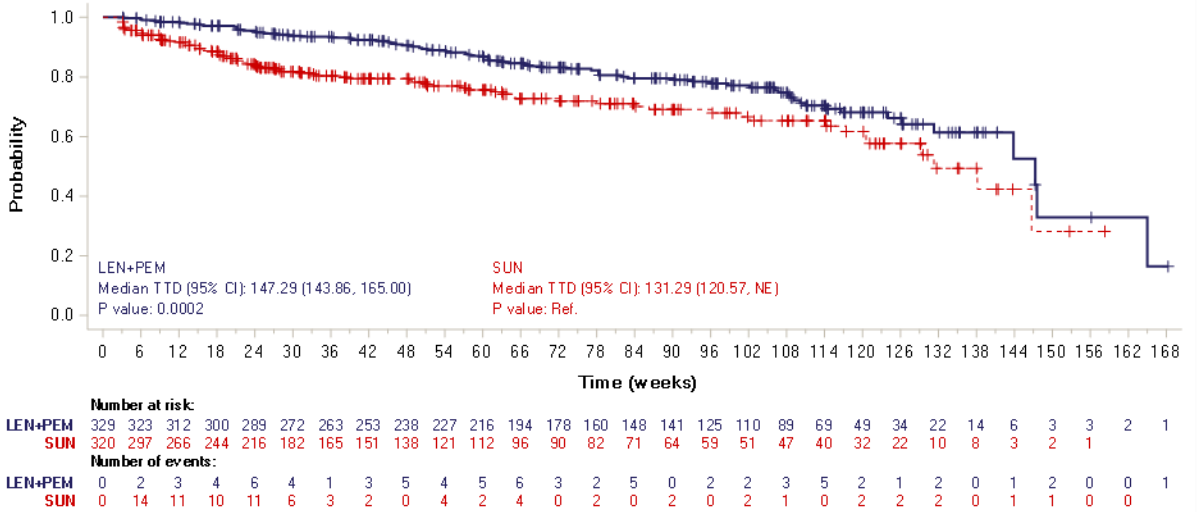

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

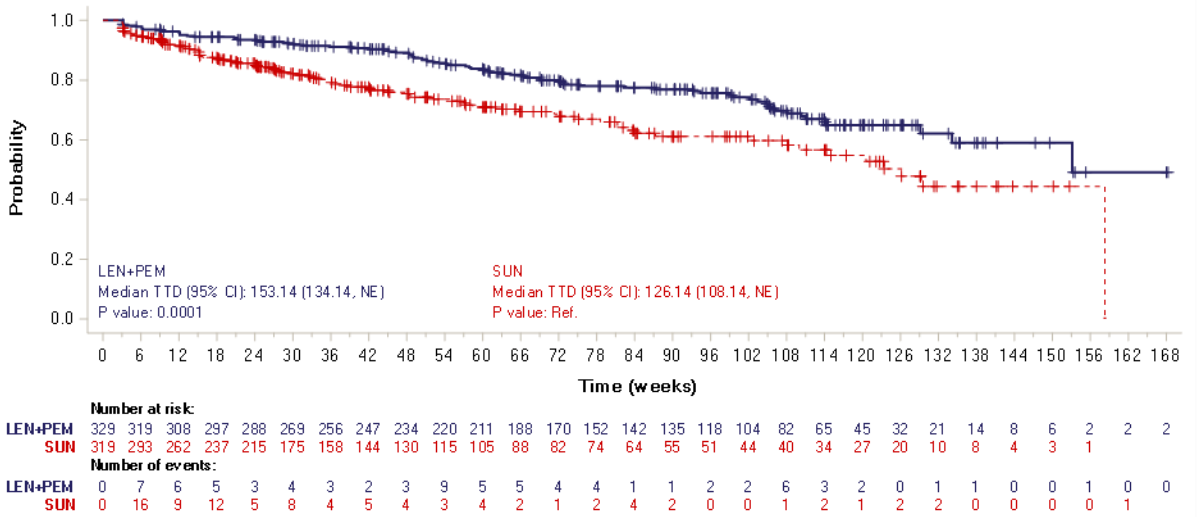

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

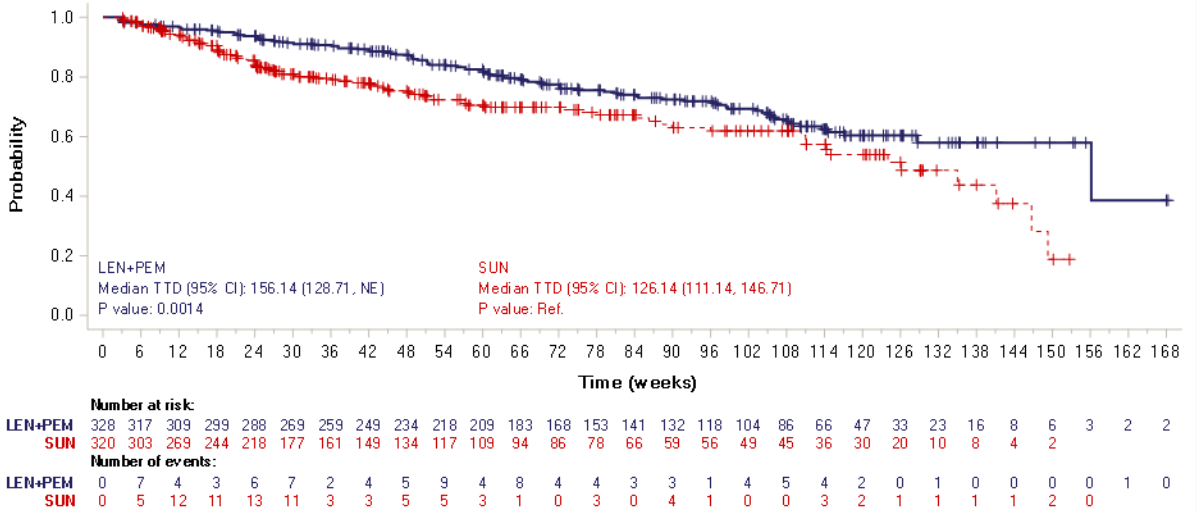

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

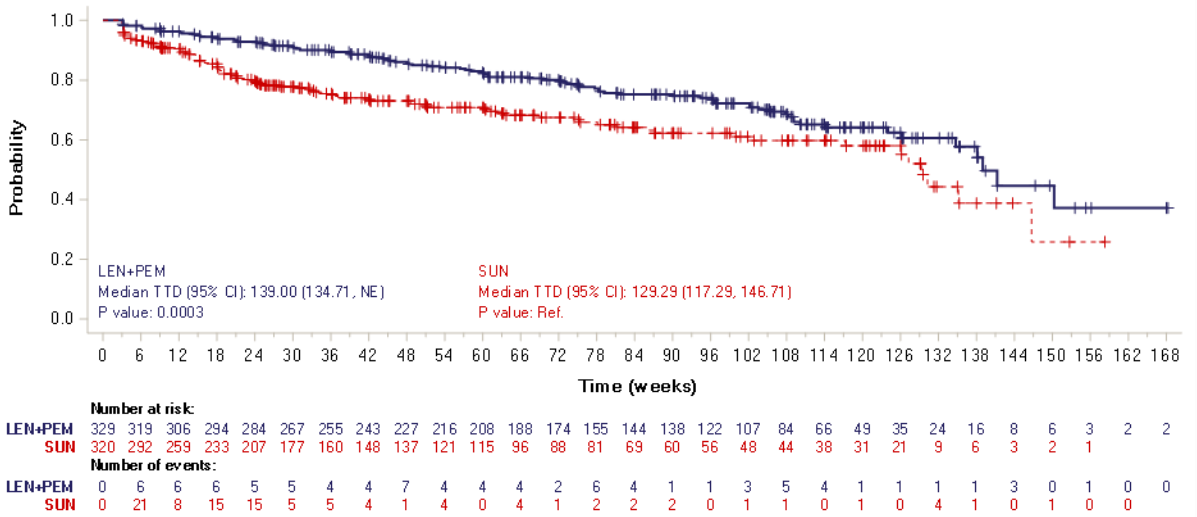

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

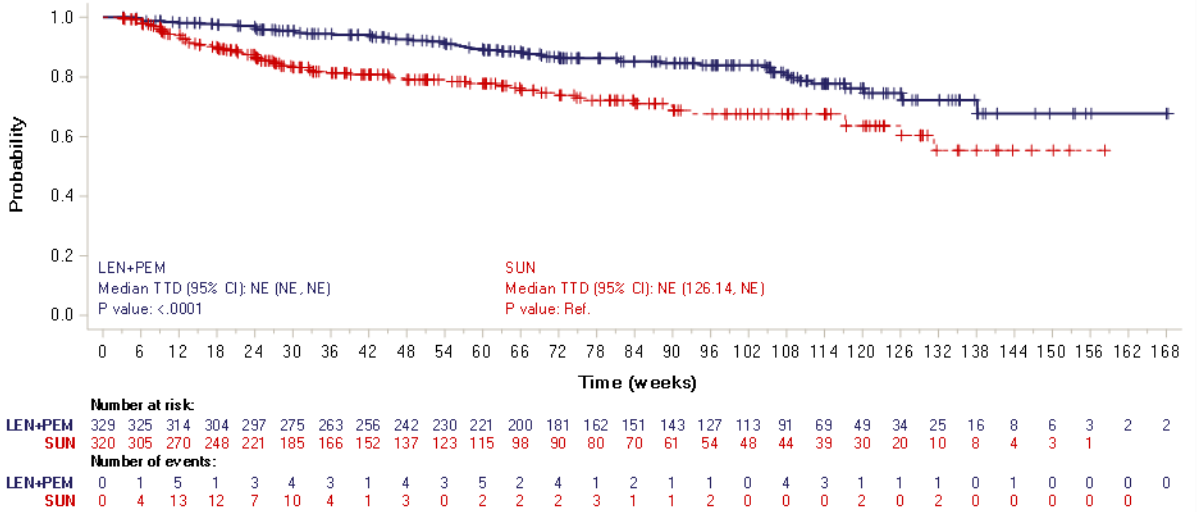

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

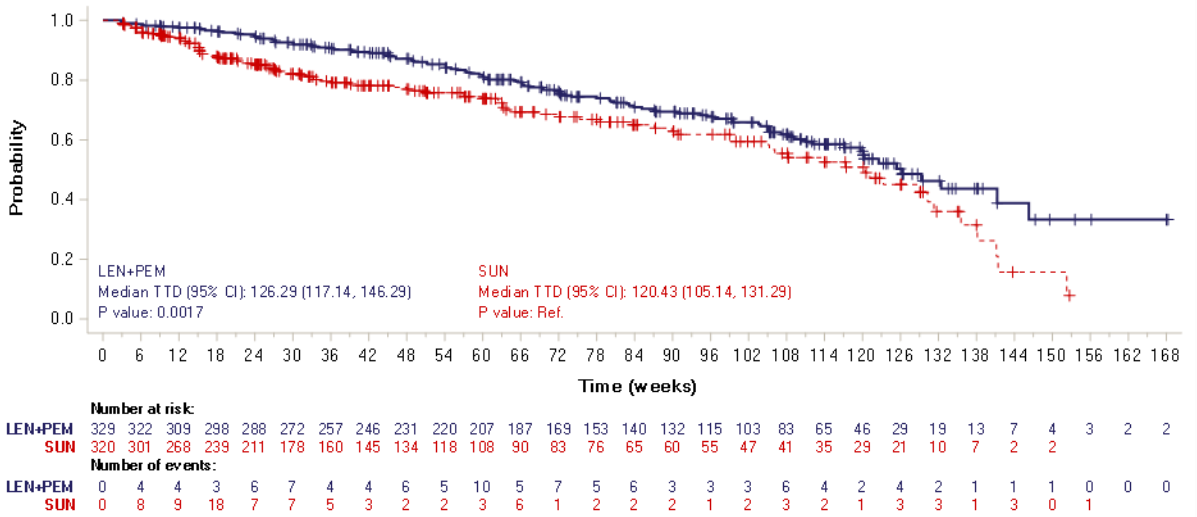

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

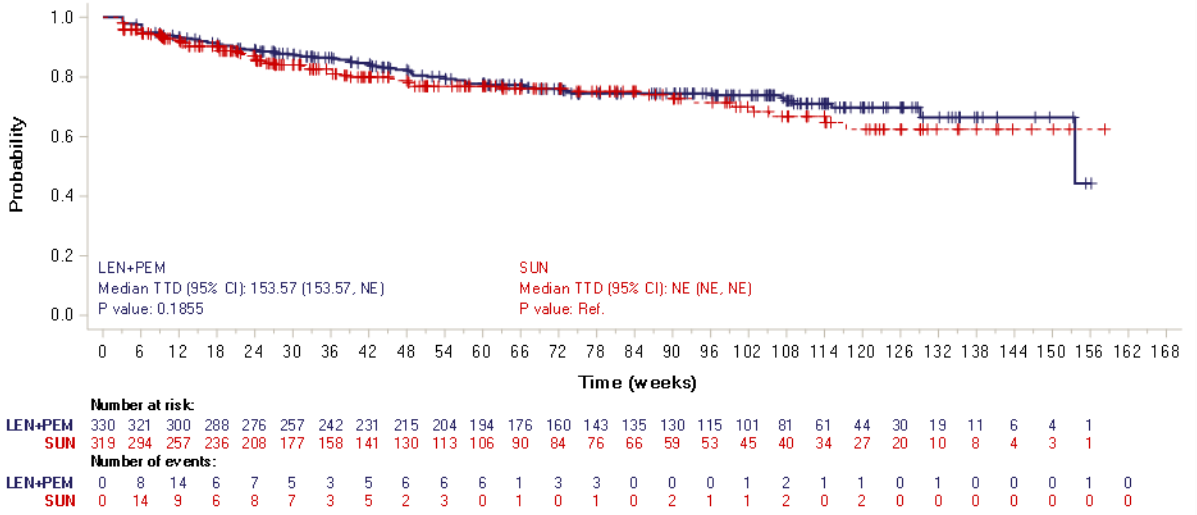

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

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.

4.3.1.3.1.2.4 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 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Der EQ-5D wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt. Die fünf Dimensionen (jeweils ein Item) sind folgende: • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit Für jede Dimension gibt es die Antwortmöglichkeiten „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Aus den Antworten lassen sich 243 (3^5) unterschiedliche Gesundheitszustände erfassen. Über die VAS des EQ-5D ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 15 mm (15 % der Gesamtskala) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Analysen für die 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: • Zeit bis eine erste 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.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS Stratifizierungsfaktoren Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Ergebnisse der Analysen 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 Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnungen der mittleren Differenz der Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten erfolgten auf Basis von ANCOVA Modellen, welche die Behandlung, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region einschließen. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline dargestellt. Dabei ist die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wie folgt definiert:

- Zeit bis eine Verschlechterung um mindestens 15 mm gegenüber Baseline auftritt, welche zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Sollte nach dem ersten Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 15 mm oder nach mehreren aufeinanderfolgenden Verschlechterungen um mindestens 15 mm eine Verbesserung oder eine Verschlechterung um weniger als 15 mm auftreten, so gilt der Patient ab diesem Erhebungszeitpunkt noch nicht als Responder, kann jedoch zu einem späteren Erhebungszeitpunkt noch zu einem Responder werden, wenn abermals eine Verschlechterung um mindestens 15 mm auftritt, welche dann zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Patienten ohne dokumentierte anhaltende Verschlechterung um mindestens 15 mm werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert.

Zusätzlich werden die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten / anhaltenden Verschlechterung um mindestens 7 und 10 mm aus der EQ-5D VAS gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt.

Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.

ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IA: Interimsanalyse; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 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 aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D VAS vorlag. 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 4-39).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EQ-5D VAS betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 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 4-40 sind die Rücklaufquoten des EQ-5D 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 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des EQ-5D aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungs-zeitpunkt[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**		**Sunitinib (N=357)**	
	n1 (%)	**n2 (%)**	**n1 (%)**	**n2 (%)**
Baseline	338 (95,2)	338 (95,2)	321 (89,9)	321 (89,9)
Zyklus 2	329 (92,7)	329 (92,7)	302 (84,6)	302 (84,6)
Zyklus 3	310 (87,3)	310 (87,3)	294 (82,4)	294 (82,4)
Zyklus 4	315 (88,7)	315 (88,7)	261 (73,1)	261 (73,1)
Zyklus 5	314 (88,5)	314 (88,5)	263 (73,7)	263 (73,7)
Zyklus 6	310 (87,3)	310 (87,3)	255 (71,4)	255 (71,4)
Zyklus 7	303 (85,4)	303 (85,4)	240 (67,2)	240 (67,2)
Zyklus 8	302 (85,1)	302 (85,1)	222 (62,2)	222 (62,2)
Zyklus 9	296 (83,4)	296 (83,4)	207 (58,0)	207 (58,0)
Zyklus 10	275 (77,5)	275 (77,5)	195 (54,6)	195 (54,6)
Zyklus 11	280 (78,9)	280 (78,9)	183 (51,3)	183 (51,3)
Zyklus 12	275 (77,5)	275 (77,5)	171 (47,9)	171 (47,9)
Zyklus 13	265 (74,6)	265 (74,6)	161 (45,1)	161 (45,1)
Zyklus 14	261 (73,5)	261 (73,5)	152 (42,6)	152 (42,6)
Zyklus 15	247 (69,6)	247 (69,6)	147 (41,2)	147 (41,2)
Zyklus 16 bis 59 und OTV[b]				

a: Die erste Erhebung des Fragebogens nach Baseline erfolgte in Zyklus 2.

b: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 16 bis 59 und OTV

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Off-Treatment Visite

Eisai Inc. 2021a

Die Rücklaufquoten des EQ-5D betrugen bis Zyklus 6 über 70 % und ab Zyklus 15 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-40)

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus Studie 307 dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
EQ-5D VAS	207/332 (62,3)	28,43 [21,00; 48,29]	185/315 (58,7)	24,43 [15,86; 30,14]	0,89 [0,73; 1,09]	0,2512

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

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 4-41).

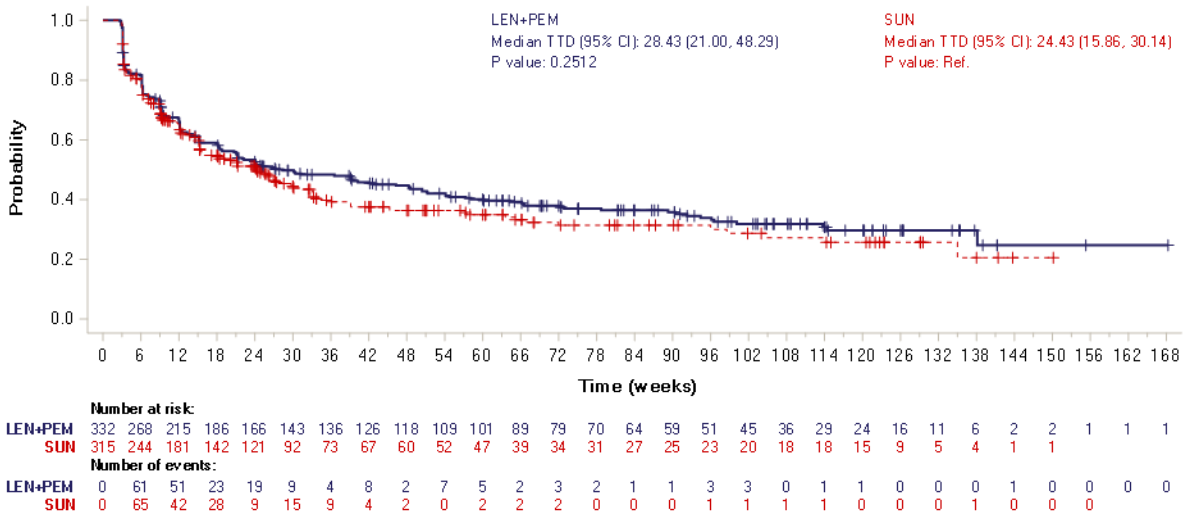

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**			**Sunitinib**			**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**		
	N	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**N**	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**MWD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Datenschnitt: 28.08.2020									
EQ-5D VAS	332	-5,25	0,93	315	-6,98	1,02	1,73 [-0,62; 4;09]	0,1487	0,11 [-0,04; 0,27]

a: Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt.

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-42).

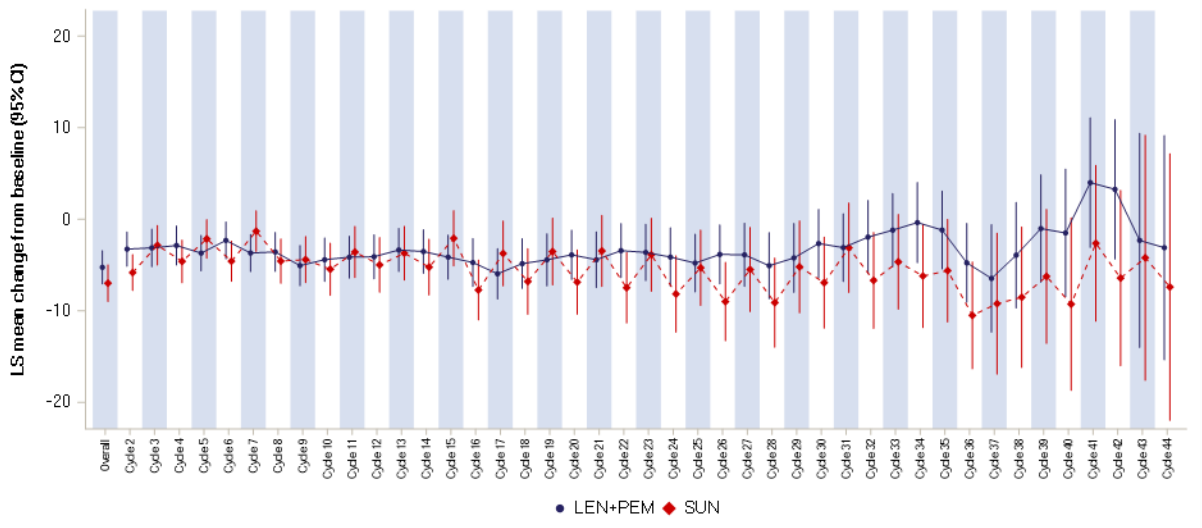

Abbildung 4-37: Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse /N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
EQ-5D VAS	106/332 (31,9)	138,14 [126,14; NE]	97/315 (30,8)	135,00 [98,29; 146,71]	0,70 [0,53; 0,93]	0,0138

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (HR 0,70; 95 %-KI [0,53; 0,93]) (Tabelle 4-43).

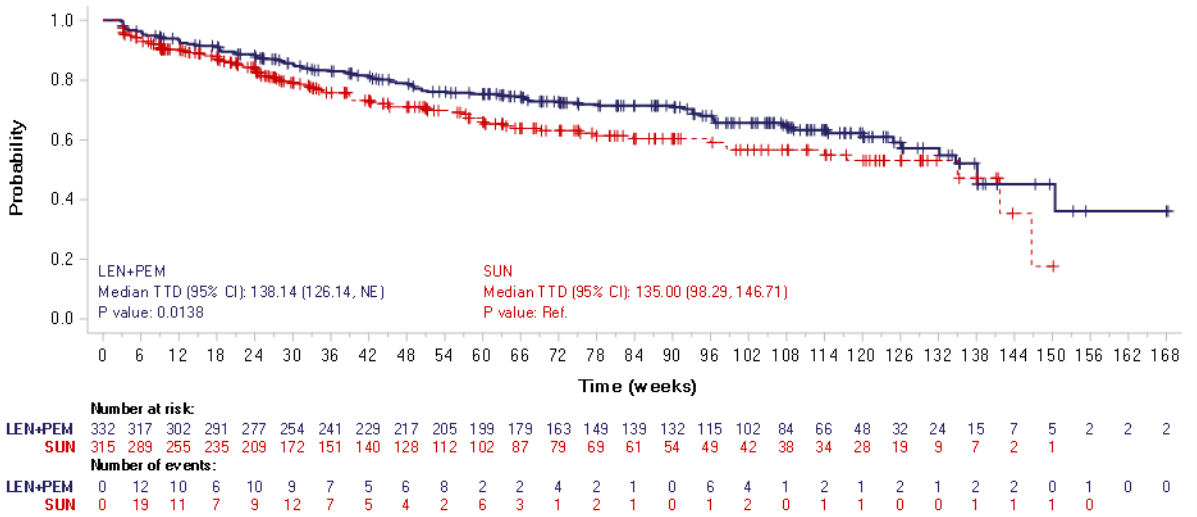

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

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 Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus – 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-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: • Physische Funktion (Fragen 1 – 5) • Rollenfunktion (Fragen 6, 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) • Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) • Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Analysen 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: • 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. Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS Stratifizierungsfaktoren Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das

	dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen 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 ANCOVA Modellen, welche die Behandlung, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region einschließen. Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline dargestellt. Dabei ist die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wie folgt definiert: • Zeit bis eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Funktionsskalen gegenüber Baseline auftritt, welche zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Sollte nach dem ersten Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte oder nach mehreren aufeinanderfolgenden Verschlechterungen um mindestens 10 Punkte eine Verbesserung oder eine Verschlechterung um weniger als 10 Punkte auftreten, so gilt der Patient ab diesem Erhebungszeitpunkt noch nicht als Responder, kann jedoch zu einem späteren Erhebungszeitpunkt noch zu einem Responder werden, wenn abermals eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auftritt, welche dann zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten ebenfalls auftritt. Patienten ohne dokumentierte anhaltende Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Auswertung zu Baseline werden zu Baseline zensiert. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zur ersten / anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IA: Interimsanalyse; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

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-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus in RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 307 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 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus als hoch eingestuft (Tabelle 4-45).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 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 4-46sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der ITT-Population, für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungs-zeitpunkt[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)**		**Sunitinib (N=357)**	
	n1 (%)	**n2 (%)**	**n1 (%)**	**n2 (%)**
Baseline	336 (94,6)	316 (89,0)	327 (91,6)	317 (88,8)
Zyklus 2	332 (93,5)	314 (88,5)	303 (84,9)	289 (81,0)
Zyklus 3	316 (89,0)	295 (83,1)	296 (82,9)	285 (79,8)
Zyklus 4	316 (89,0)	299 (84,2)	263 (73,7)	253 (70,9)
Zyklus 5	316 (89,0)	301 (84,8)	265 (74,2)	253 (70,9)
Zyklus 6	308 (86,8)	295 (83,1)	255 (71,4)	247 (69,2)
Zyklus 7	305 (85,9)	293 (82,5)	241 (67,5)	232 (65,0)
Zyklus 8	302 (85,1)	281 (79,2)	222 (62,2)	209 (58,5)
Zyklus 9	295 (83,1)	283 (79,7)	207 (58,0)	197 (55,2)
Zyklus 10	279 (78,6)	263 (74,1)	195 (54,6)	186 (52,1)
Zyklus 11	281 (79,2)	272 (76,6)	183 (51,3)	175 (49,0)
Zyklus 12	277 (78,0)	264 (74,4)	171 (47,9)	166 (46,5)
Zyklus 13	266 (74,9)	254 (71,5)	162 (45,4)	153 (42,9)
Zyklus 14	260 (73,2)	250 (70,4)	152 (42,6)	148 (41,5)
Zyklus 15	247 (69,6)	239 (67,3)	147 (41,2)	139 (38,9)
Zyklus 16 bis 59 und OTV[b]				

a: Die erste Erhebung des Fragebogens nach Baseline erfolgte in Zyklus 2.

b: Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten (< 70 %) keine Angabe der Rücklaufquoten für die Zyklen 16 bis 59 und OTV

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n1: Anzahl der auswertbaren Patienten (≥ 1 valide Skalenbewertung); n2: Anzahl der Patienten mit Beantwortung aller Fragen; OTV: Off-Treatment Visite

Eisai Inc. 2021a

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 betrugen bis Zyklus 6 über 70 % und ab Zyklus 15 erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus aus Studie 307 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-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse /N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
Physische Funktion	236/329 (71,7)	15,29 [12,29; 21,43]	228/320 (71,3)	12,71 [9,29; 18,14]	0,82 [0,69; 0,99]	0,0344
Rollenfunktion	254/329 (77,2)	9,14 [6,29; 12,14]	245/320 (76,6)	9,29 [6,29; 12,29]	0,94 [0,79; 1,12]	0,4309
Emotionale Funktion	189/330 (57,3)	45,14 [29,00; 68,14]	158/320 (49,4)	37,00 [22,43; 65,57]	0,96 [0,78; 1,19]	0,5907
Kognitive Funktion	232/330 (70,3)	15,14 [12,14; 21,29]	199/320 (62,2)	16,00 [13,14; 21,29]	1,05 [0,87; 1,27]	0,7119
Soziale Funktion	247/330 (74,8)	12,14 [9,14; 15,14]	224/320 (70,0)	12,29 [9,14; 15,29]	0,97 [0,81; 1,16]	0,7650
Globaler Gesundheits-status / Lebensqualität	255/330 (77,3)	12,00 [7,29; 15,14]	242/320 (75,6)	9,14 [6,29; 12,14]	0,89 [0,75; 1,06]	0,1739

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag

Eisai Inc. 2021a

Die 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 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bezüglich der Funktionsskala „Physische Funktion“ (HR 0,82; 95 %-KI [0,69; 0,99]). Für die übrigen Funktionsskalen und den globalen

Gesundheitsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-47).

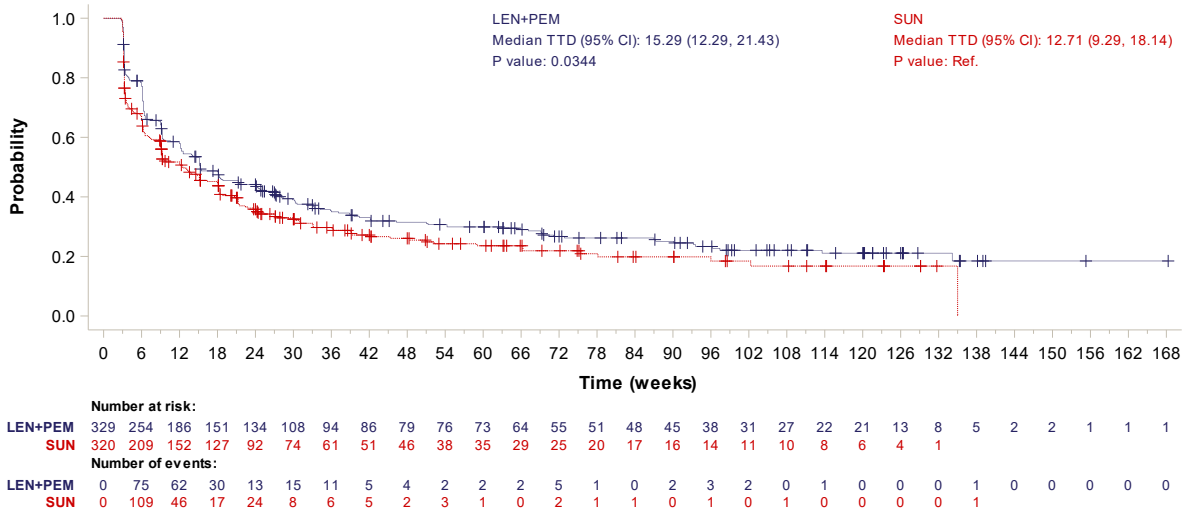

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

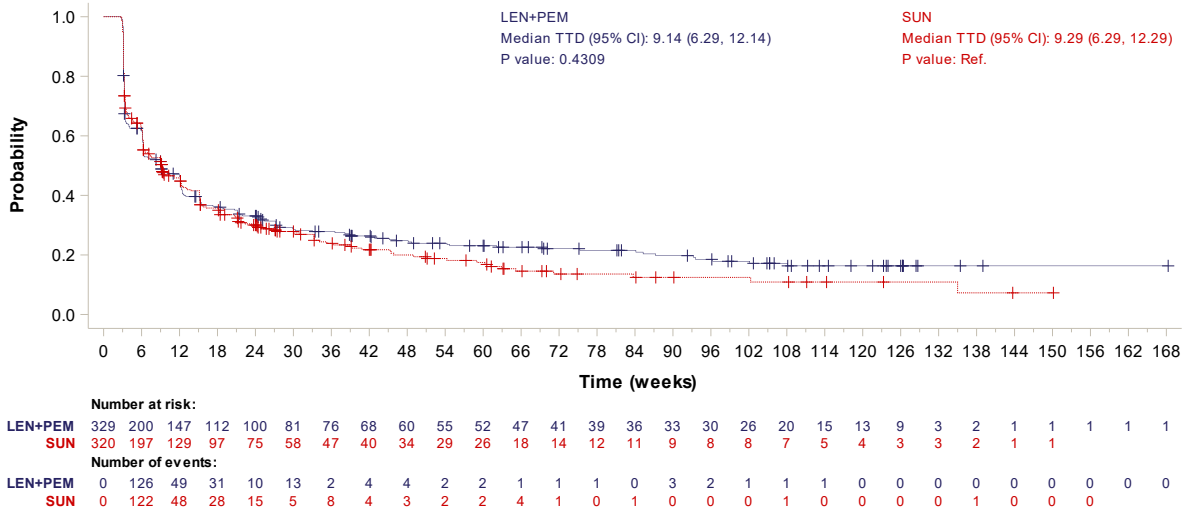

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

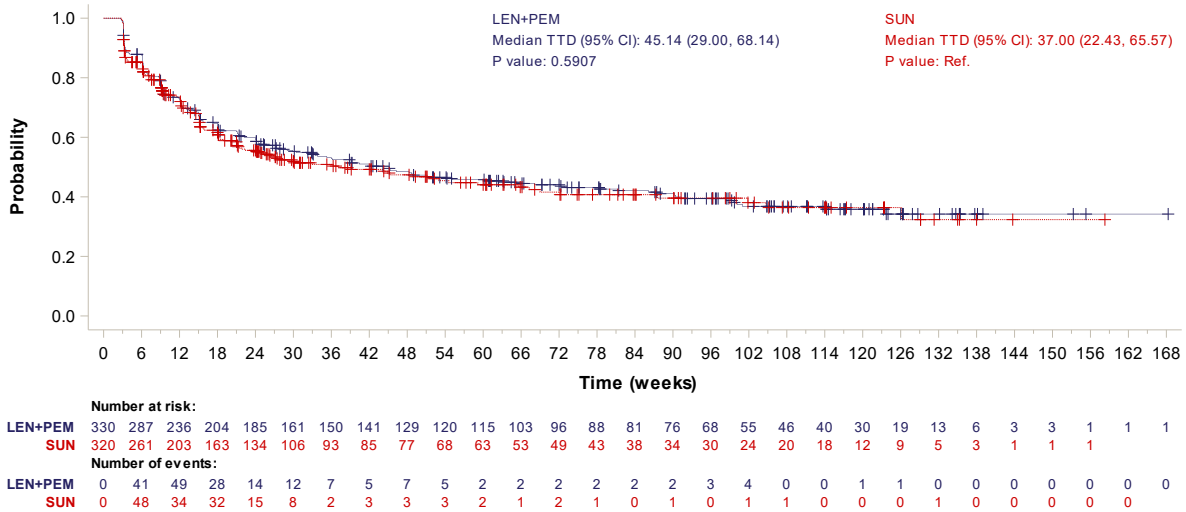

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

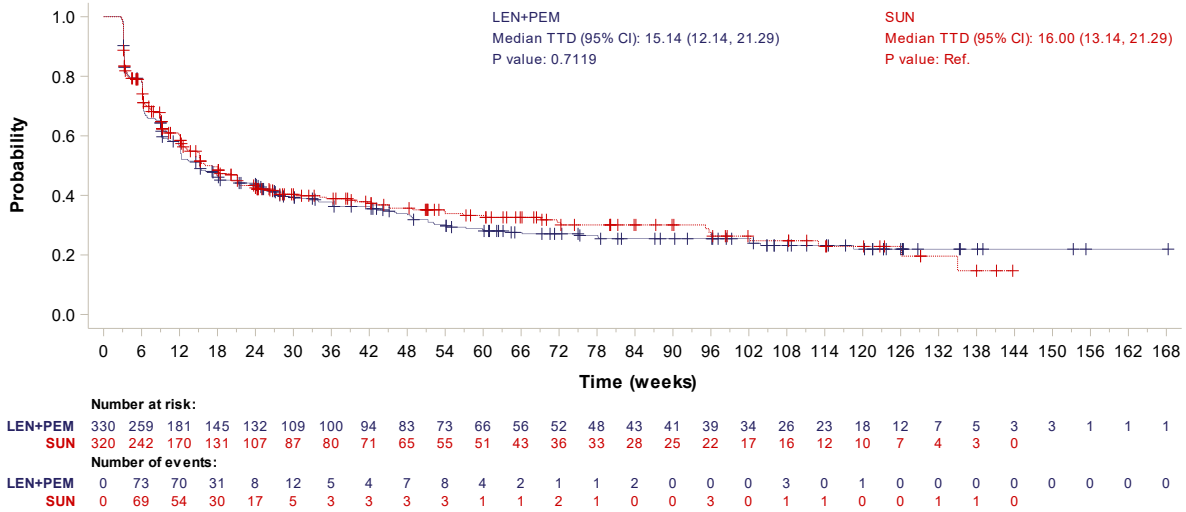

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

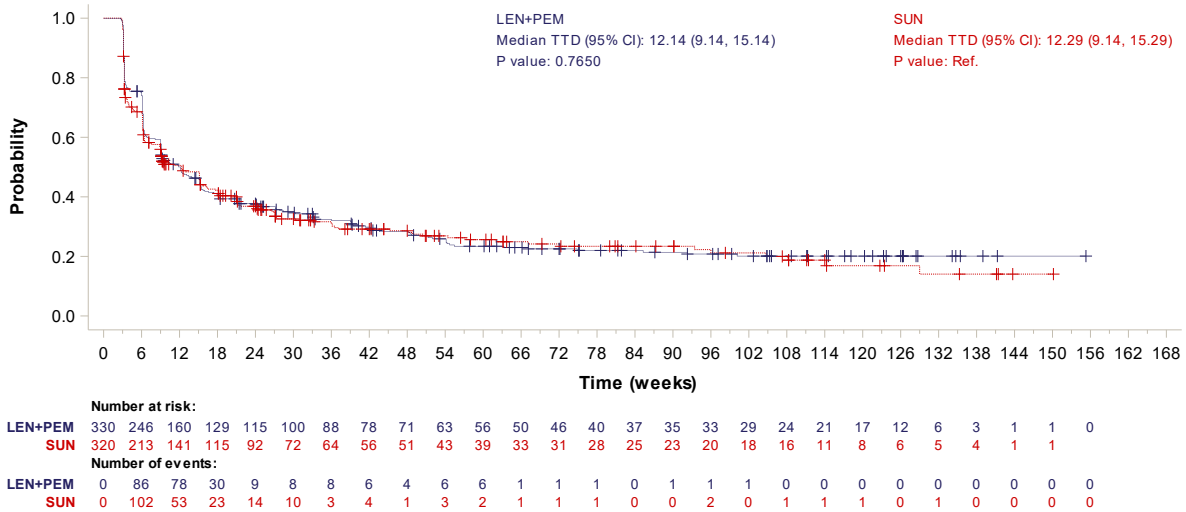

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

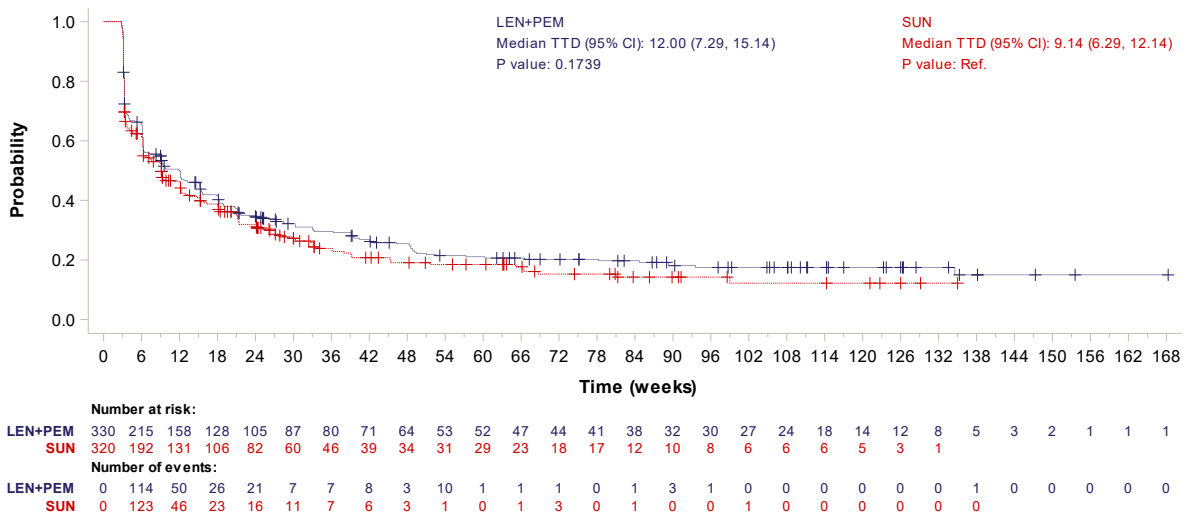

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**			**Sunitinib**			**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**		
	N	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**N**	**LS-MW[a]**	**SE[a]**	**MWD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Datenschnitt: 28.08.2020									
Physische Funktion	329	-5,07	1,00	320	-8,09	1,10	3,02 [0,46; 5,58]	0,0207	0,18 [0,03; 0,34]
Rollen-funktion	329	-8,81	1,33	320	-11,86	1,46	3,05 [-0,23; 6,34]	0,0687	0,14 [-0,01; 0,30]
Emotionale Funktion	330	2,93	0,89	320	1,47	0,97	1,46 [-0,82; 3,74]	0,2078	0,10 [-0,06; 0,25]
Kognitive Funktion	330	-5,19	0,90	320	-4,59	0,97	-0,6 [-2,87; 1,66]	0,6027	-0,04 [-0,19; 0,11]
Soziale Funktion	330	-7,17	1,25	320	-10,09	1,37	2,92 [-0,26; 6,11]	0,0720	0,14 [-0,01; 0,30]
Globaler Gesundheits-status / Lebens-qualität	330	-6,29	0,91	320	-7,05	0,99	0,76 [-1,45; 2,98]	0,4988	0.05 [-0,10; 0,21]

a: Die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungseffekte erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-48).

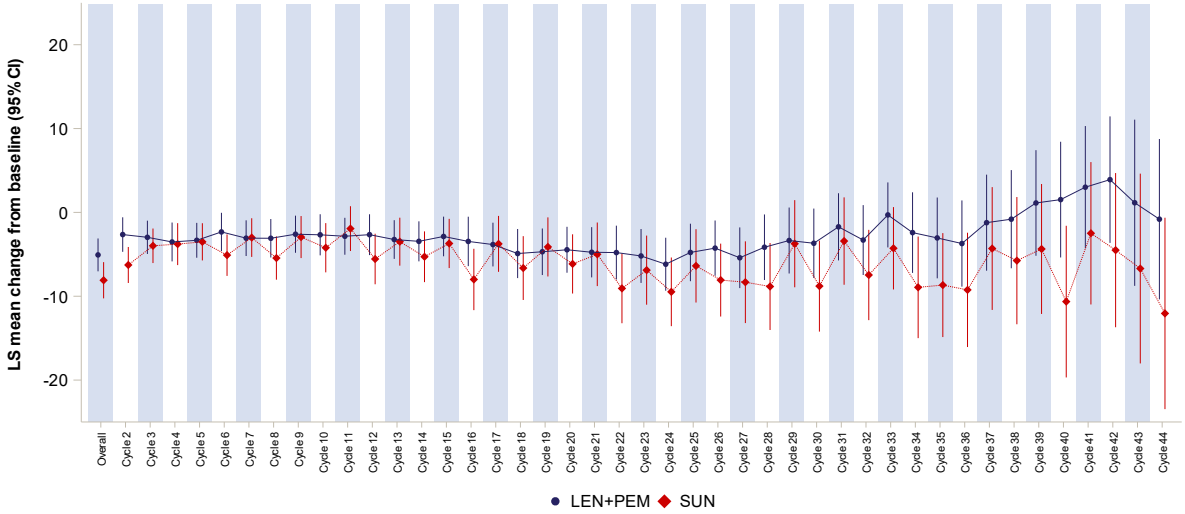

Abbildung 4-45: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

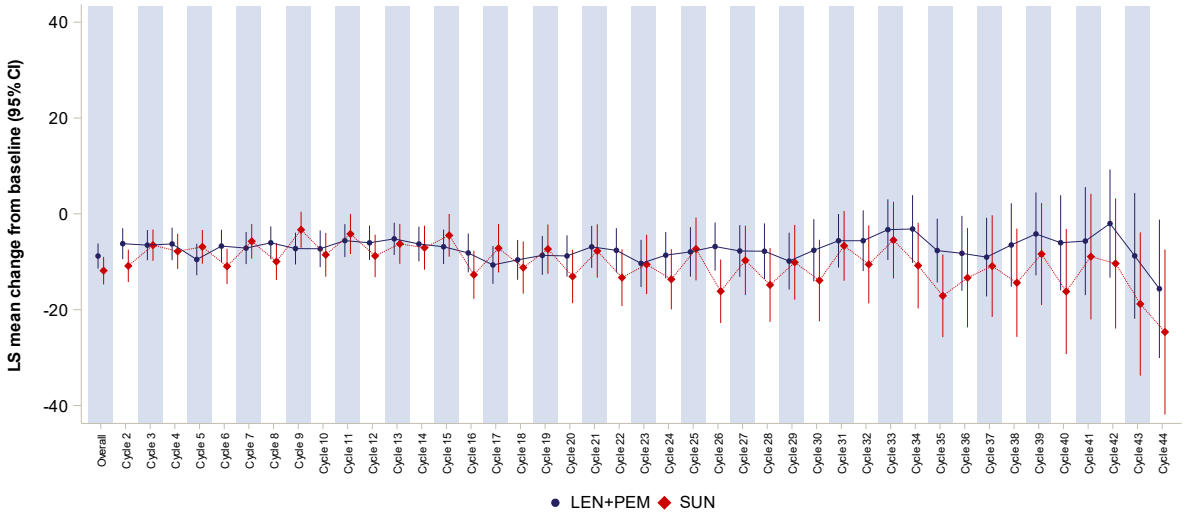

Abbildung 4-46: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

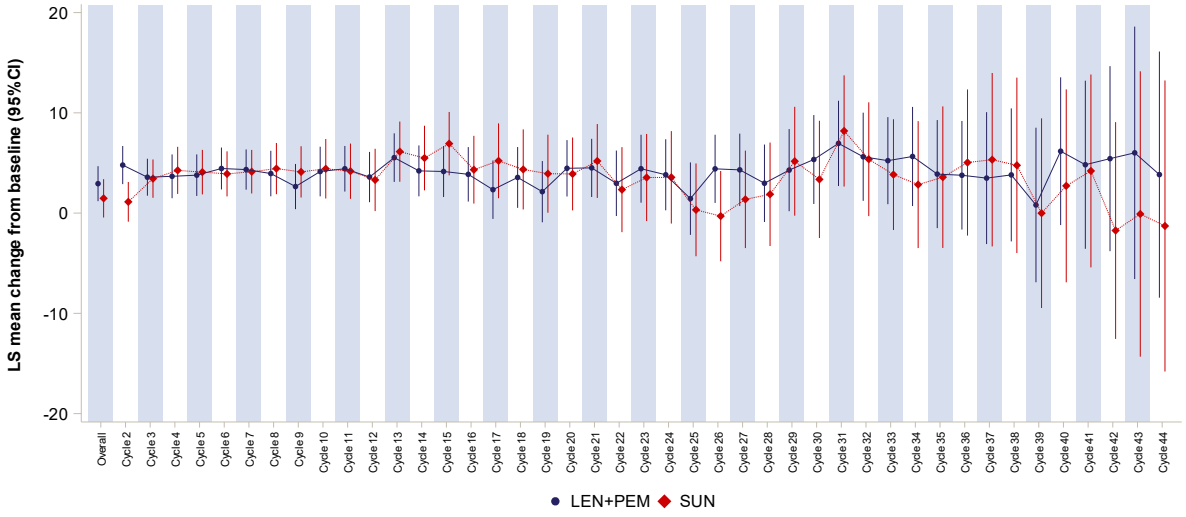

Abbildung 4-47: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

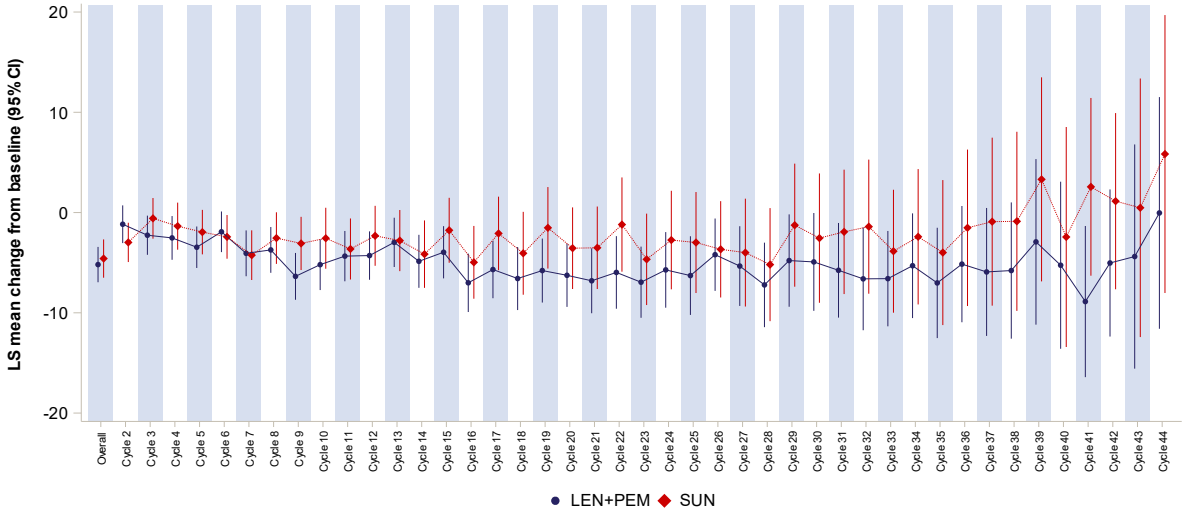

Abbildung 4-48: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

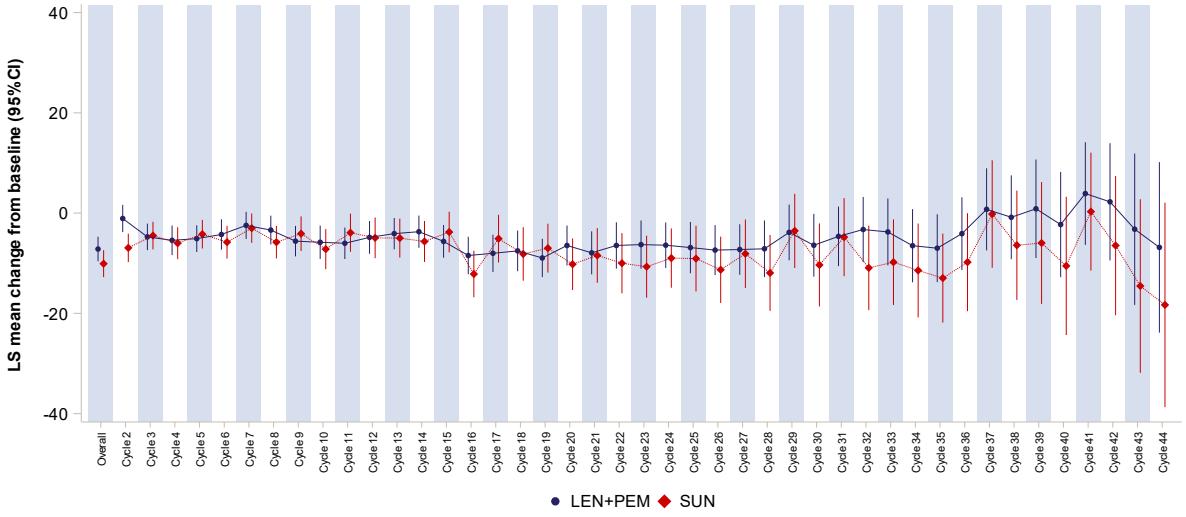

Abbildung 4-49: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

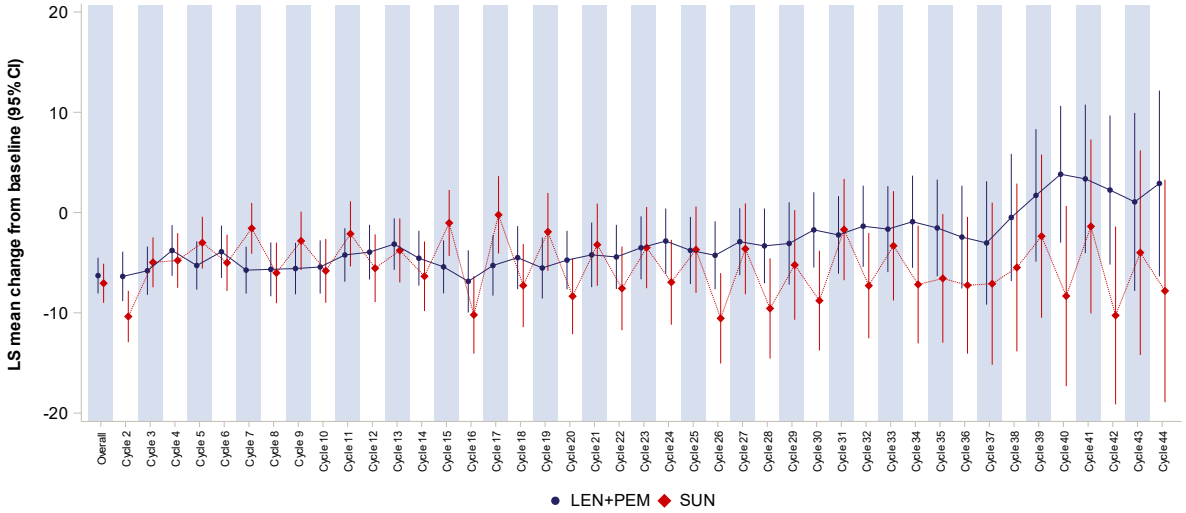

Abbildung 4-50: Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten sowie der durchschnittliche Behandlungseffekt aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); LS: Least Squares (kleinste Quadrate)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Ereignisse /N (%)	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Monate) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Datenschnitt: 28.08.2020						
Physische Funktion	120/329 (36,5)	134,14 [109,14; NE]	144/320 (45,0)	78,14 [63,14; 111,00]	0,52 [0,40; 0,67]	<,0001
Rollenfunktion	150/329 (45,6)	105,43 [96,29; 117,29]	145/320 (45,3)	78,29 [54,14; 96,14]	0,70 [0,55; 0,88]	0,0023
Emotionale Funktion	82/330 (24,8)	NE [136,43; NE]	80/320 (25,0)	147,00 [120,57; NE]	0,65 [0,48; 0,89]	0,0068
Kognitive Funktion	138/330 (41,8)	105,57 [96,43; 122,29]	99/320 (30,9)	135,00 [99,14; NE]	0,96 [0,74; 1,25]	0,7534
Soziale Funktion	128/330 (38,8)	120,14 [108,14; NE]	129/320 (40,3)	93,14 [66,43; 115,29]	0,63 [0,49; 0,81]	0,0003
Globaler Gesundheits-status / Lebensqualität	132/330 (40,0)	114,29 [102,14; 153,29]	144/320 (45,0)	75,14 [57,29; 105,14]	0,60 [0,47; 0,76]	<,0001

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

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Eisai Inc. 2021a

Die 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 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für die Funktionsskalen „physische Funktion“ (HR 0,52; 95 %-KI [0,40; 0,67]), „Rollenfunktion“ (HR 0,70; 95 %-KI [0,55; 0,88]), „emotionale Funktion“ (HR 0,65; 95 %-KI [0,48; 0,89]) und „soziale Funktion“ (HR 0,63;

95 %-KI [0,49; 0,81]) sowie für den globalen Gesundheitsstatus (HR 0,60; 95 %-KI [0,47; 0,76]). Für die Symptomskala „Kognitive Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-49).

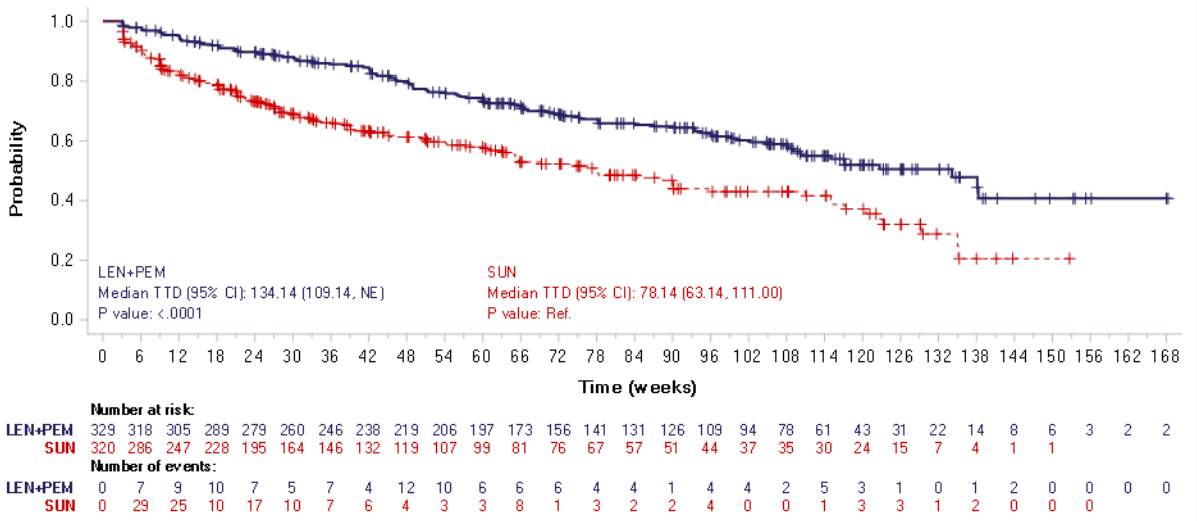

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

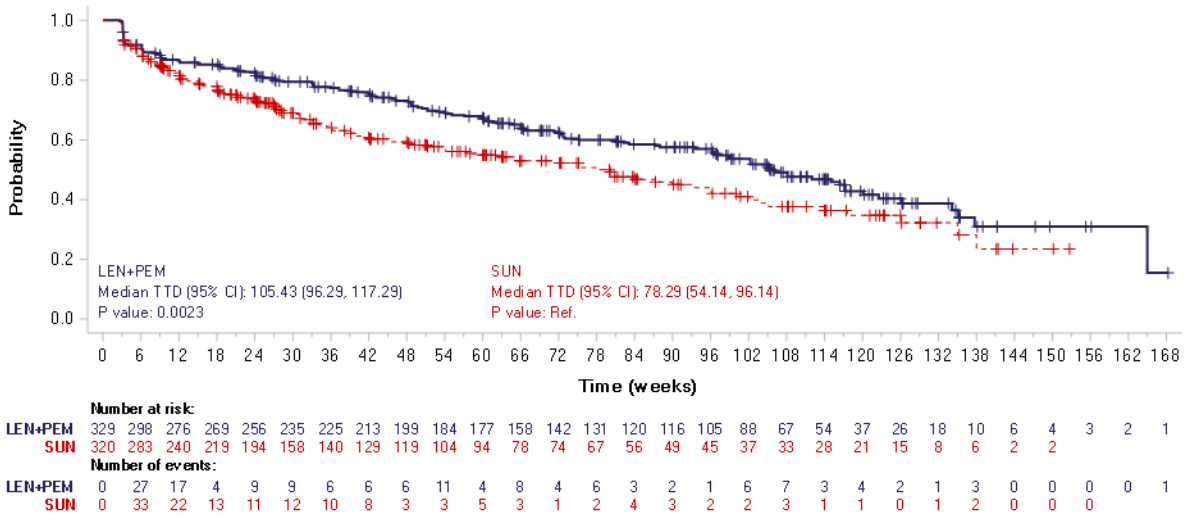

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

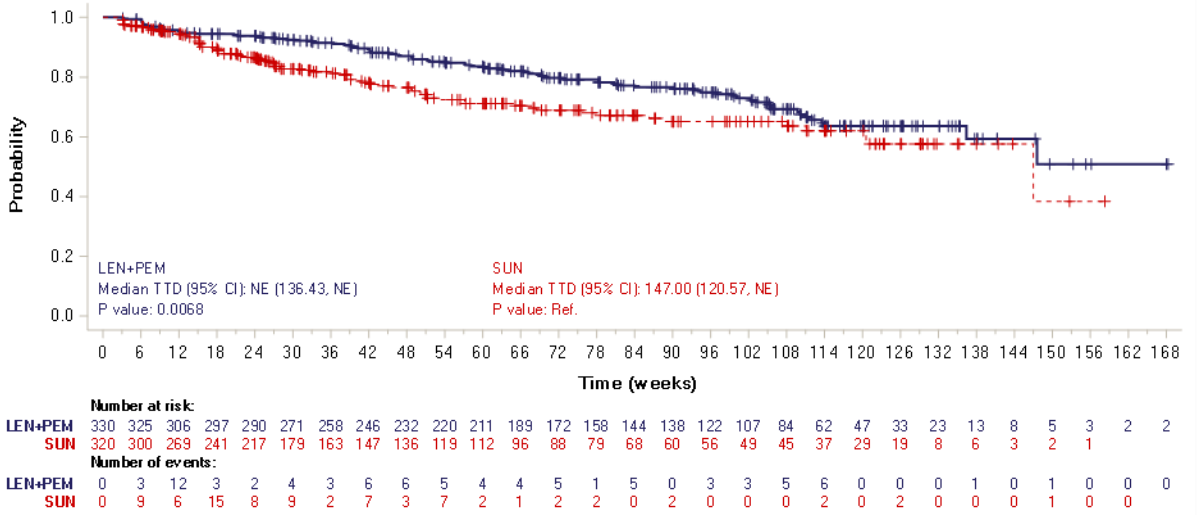

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

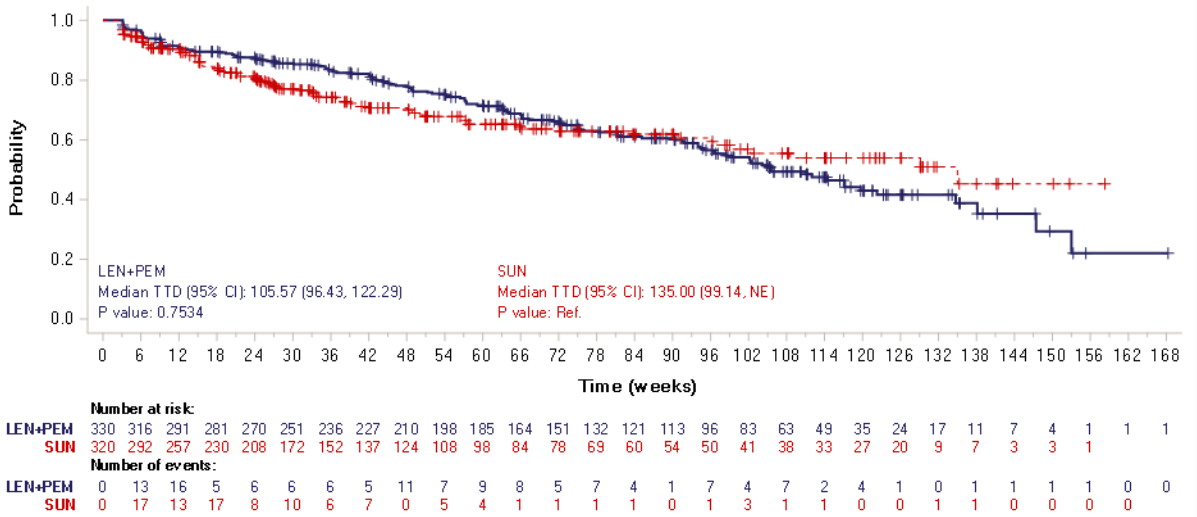

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

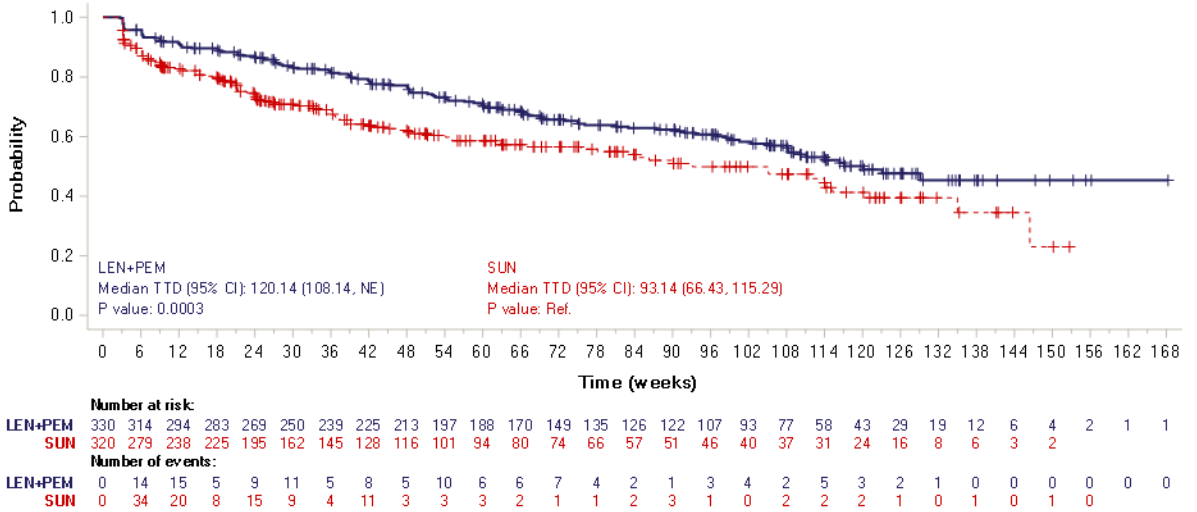

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

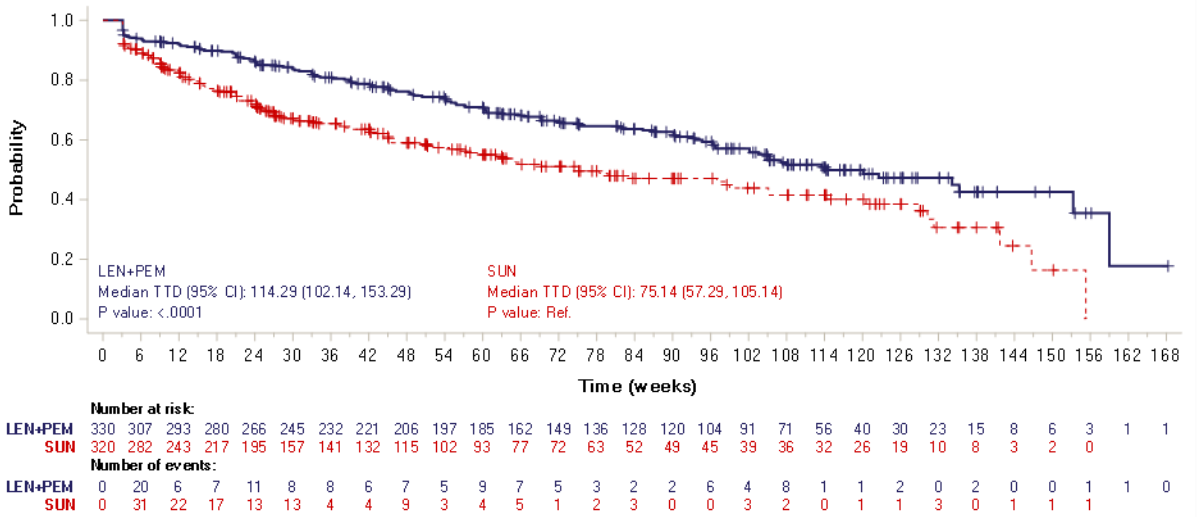

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

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 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus“ 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 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 307	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 ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn der Patient eine neue Antikrebstherapie angefangen hat. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 23.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte: • UE • Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 • SUE • UE, das zum Therapieabbruch führte • Schweres CSE / AEOSI, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 • Schwerwiegendes CSE / AEOSI Die CSE für Lenvatinib und Sunitinib sowie die AEOSI für Pembrolizumab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste mit PT identifiziert, um die Verträglichkeit von Lenvatinib bzw. Pembrolizumab konsistent zu charakterisieren. CSE, die sowohl für Lenvatinib als auch für Sunitinib definiert wurden, sind palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Proteinurie, QT-Verlängerung, renale Ereignisse, arterielle thromboembolische Ereignisse, kardiale Dysfunktion, Fistelbildung, gastrointestinale Perforation, Blutung, Hepatotoxizität, Hypertonie, Hypokalzämie und Hypothyreose. Die für Pembrolizumab definierten AEOSI sind Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyroiditis, Typ-1-Diabetes mellitus, schwere Hautreaktionen, Uveitis, Pankreatitis, Myositis, Myokarditis, Encephalitis, Infusionsreaktionen, Myasthenisches Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom und Sarkoidose. Ergänzend zu den kategorialen Verträglichkeitsendpunkten werden die Verträglichkeitsendpunkte UE, schweres UE und SUE nach SOC und PT dargestellt. Die Analyse umfasst die Gesamtrate der verträglichkeitsrelevanten Endpunkte sowie diejenigen UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten. Für schwere UE und SUE erfolgte eine zusätzliche Analyse der Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet. Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) erfasst. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis des SAS statt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (Time-to-first-Event)-Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CSE: Klinisch signifikante Ereignisse (clinically significant events); 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); SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

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

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer lag für UE bei 17,7 Monaten im Kombinationsarm und bei 8,8 Monaten im Kontrollarm. Für SUE waren es 19,3 Monate im Kombinationsarm und 11,3 im Kontrollarm. Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße

RR, OR und RD zuungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

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

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Analysen des Endpunkts Zeit bis zum Auftreten der ersten UE, der ersten UE entsprechend den spezifizierten Häufigkeiten nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) / PT sowie der ersten CSE / AEOSI aus Studie 307 dargestellt.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
UE	351/352 (99,7)	8 [7; 9]	335/340 (98,5)	9 [8; 9]	1,10 [0,95; 1,28]
Schweres UE[c]	290/352 (82,4)	73 [55; 99]	244/340 (71,8)	84 [64; 104]	1,08 [0,91; 1,28]
SUE	178/352 (50,6)	620 [400; 802]	113/340 (33,2)	NE [650; NE]	1,32 [1,04; 1,67]
UE, das zum Therapieabbruch führte	131/352 (37,2)	1092 [797; NE]	49/340 (14,4)	NE [NE; NE]	2,12 [1,53; 2,95]

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

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

c: Schweres UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die Kategorien UE und schweres UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie SUE (HR 1,32; 95 %-KI [1,04; 1,67]) sowie UE, das zum Therapieabbruch von Lenvatinib oder

Pembrolizumab führten (HR 2,12; 95 %-KI [1,53; 2,95]), zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Sunitinib in Monotherapie (Tabelle 4-52). Der Anteil an Patienten, welche auf Grund eines UE die Studienmedikation vollständig abgesetzt haben, war in beiden Armen (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab: 13.4%; Sunitinib: 14.4%) vergleichbar.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

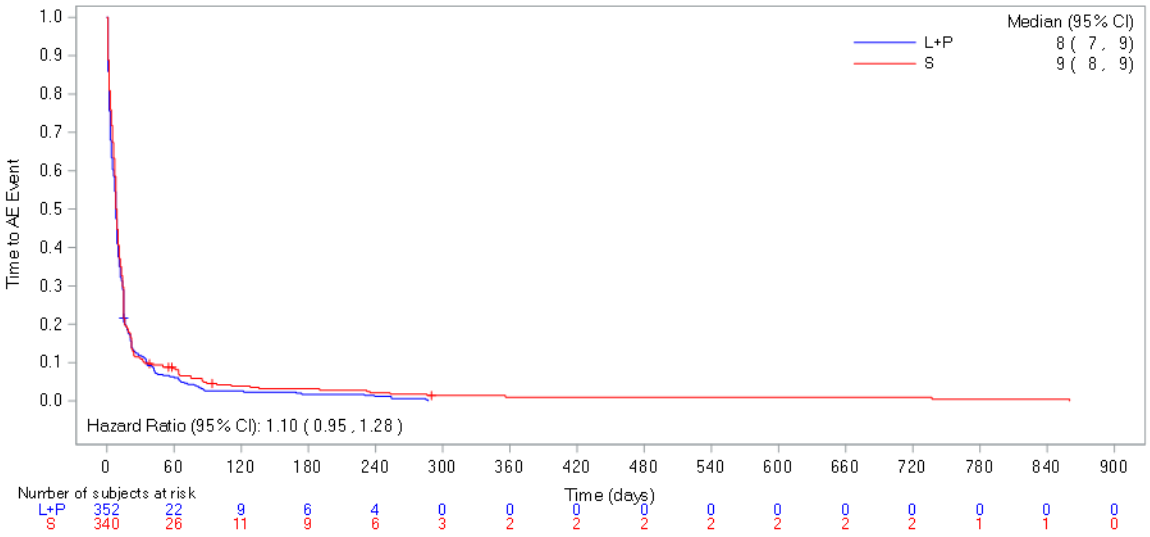

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

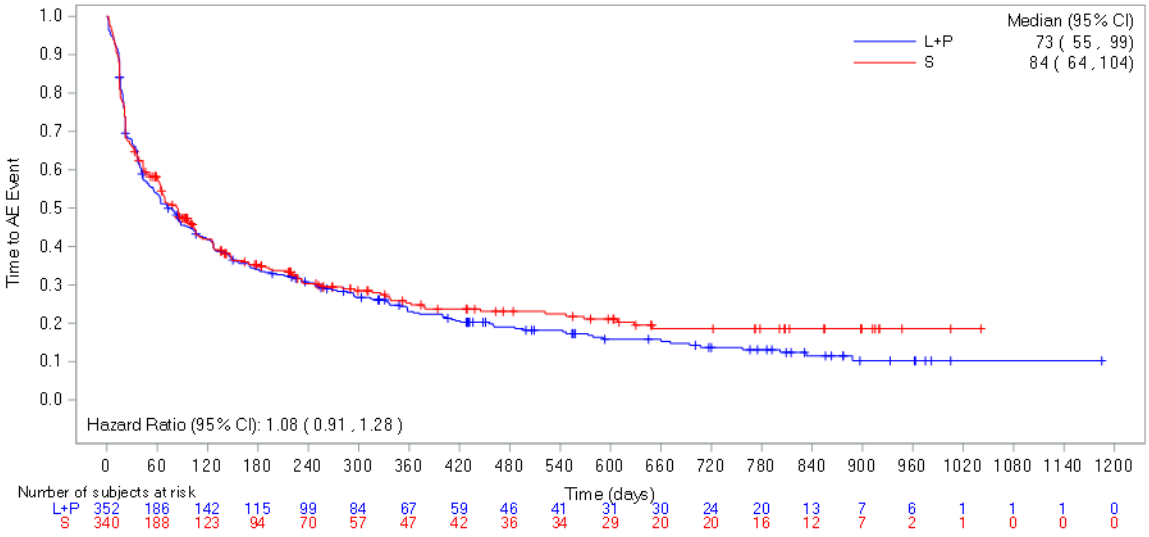

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

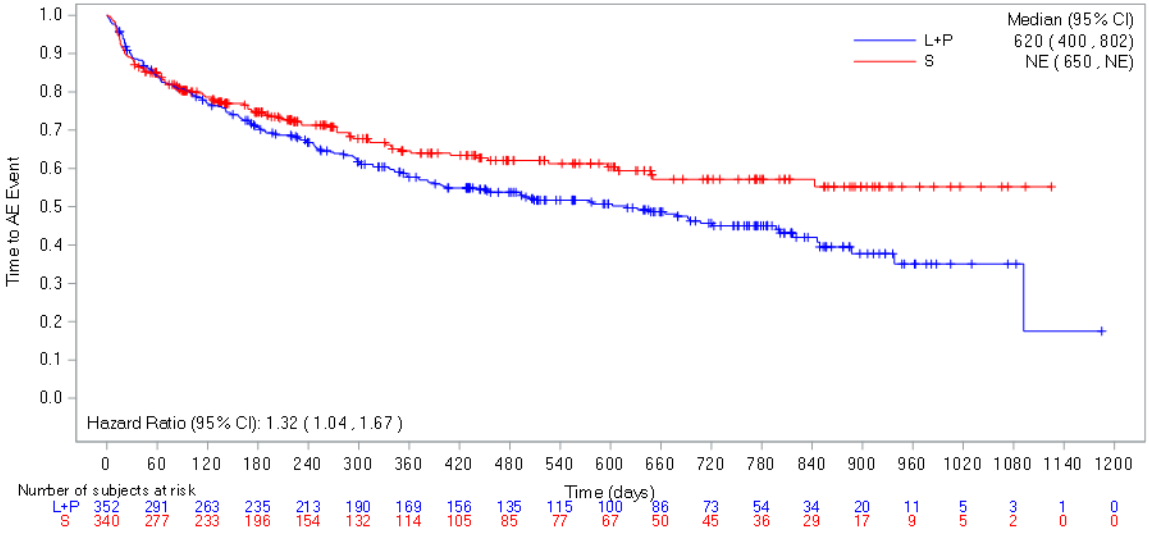

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

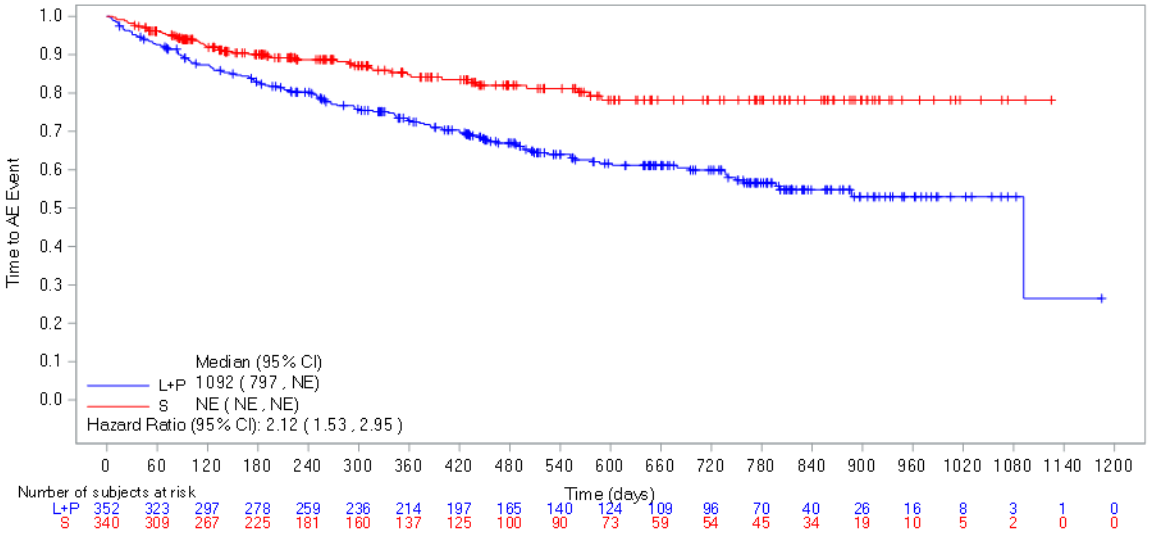

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69/352 (19,6)	NE [NE; NE]	130/340 (38,2)	NE [337; NE]	0,37 [0,28; 0,50]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	61/352 (17,3)	NE [NE; NE]	35/340 (10,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,84; 1,94]
Untersuchungen	254/352 (72,2)	129 [105; 151]	207/340 (60,9)	126 [78; 190]	1,04 [0,87; 1,25]

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	237/352 (67,3)	169 [127; 203]	188/340 (55,3)	190 [142; 300]	1,13 [0,93; 1,37]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	228/352 (64,8)	211 [139; 274]	156/340 (45,9)	415 [328; 548]	1,46 [1,19; 1,79]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25/352 (7,1)	NE [NE; NE]	31/340 (9,1)	NE [1020; NE]	0,63 [0,37; 1,07]
Erkrankungen des Nervensystems	170/352 (48,3)	548 [344; 760]	185/340 (54,4)	168 [85; 354]	0,67 [0,55; 0,83]
Psychiatrische Erkrankungen	74/352 (21)	NE [NE; NE]	46/340 (13,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,89; 1,86]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	153/352 (43,5)	797 [486; NE]	83/340 (24,4)	NE [NE; NE]	1,67 [1,28; 2,18]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	29/352 (8,2)	NE [NE; NE]	17/340 (5,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,69; 2,29]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214/352 (60,8)	169 [109; 292]	133/340 (39,1)	876 [409; NE]	1,70 [1,37; 2,12]
Herzerkrankungen	60/352 (17)	NE [1092; NE]	36/340 (10,6)	NE [NE; NE]	1,17 [0,77; 1,78]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	237/352 (67,3)	108 [85; 144]	214/340 (62,9)	76 [58; 106]	0,91 [0,76; 1,10]
Gefäßerkrankungen	214/352 (60,8)	128 [70; 267]	156/340 (45,9)	399 [227; NE]	1,30 [1,06; 1,60]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28/352 (8)	NE [NE; NE]	19/340 (5,6)	NE [NE; NE]	1,07 [0,60; 1,93]
Endokrine Erkrankungen	180/352 (51,1)	302 [191; 408]	100/340 (29,4)	902 [505; NE]	1,79 [1,40; 2,28]
Augenerkrankungen	35/352 (9,9)	NE [NE; NE]	47/340 (13,8)	NE [NE; NE]	0,54 [0,35; 0,84]

SOC	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Ereignisse/N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	HR[b] [95 %-KI]
Datenschnitt 28.08.2020					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	305/352 (86,6)	41 [34; 56]	286/340 (84,1)	17 [15; 22]	0,82 [0,70; 0,97]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	261/352 (74,1)	64 [37; 102]	235/340 (69,1)	51 [36; 82]	0,98 [0,82; 1,16]
Leber- und Gallenerkrankungen	34/352 (9,7)	NE [NE; NE]	28/340 (8,2)	NE [NE; NE]	0,95 [0,57; 1,57]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	197/352 (56)	314 [256; 454]	148/340 (43,5)	377 [293; 507]	1,12 [0,90; 1,39]

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

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

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR 0,37; 95 %-KI [0,28; 0,50]), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR 0,67; 95 %-KI [0,55; 0,83]), „Augenerkrankungen“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,35; 0,84]) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR 0,82; 95 %-KI [0,70; 0,97]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (HR 1,46; 95 %-KI [1,19; 1,79]), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 1,67; 95 %-KI [1,28; 2,18]), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR 1,70; 95 %-KI [1,37; 2,12]), „Gefäßerkrankungen“ (HR 1,30; 95 %-KI [1,06; 1,60]) und „Endokrine Erkrankungen“ (HR 1,79; 95 %-KI [1,40; 2,28]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-53).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Die übrigen Kaplan-

Meier-Kurven zu den SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

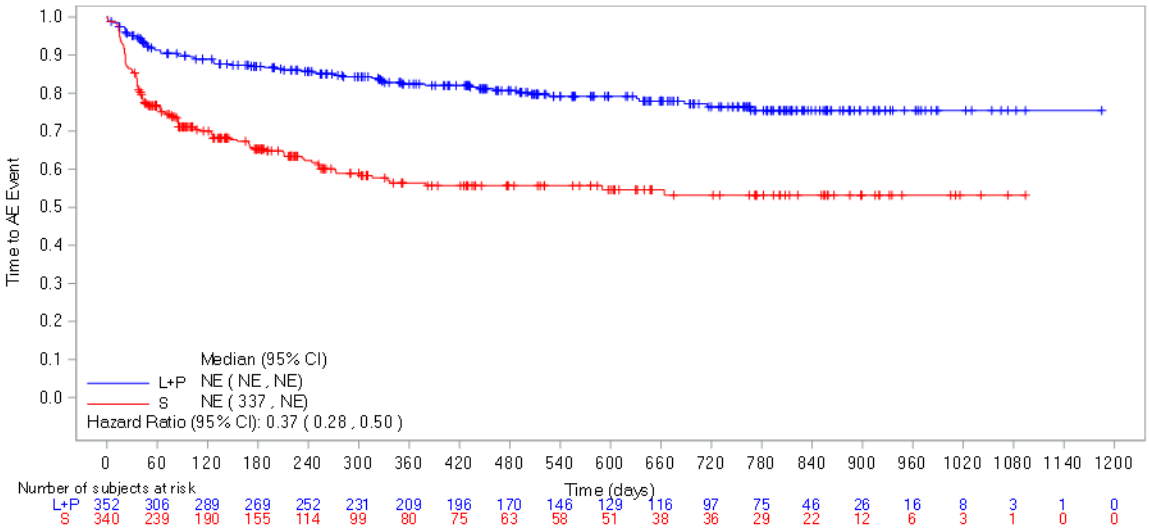

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

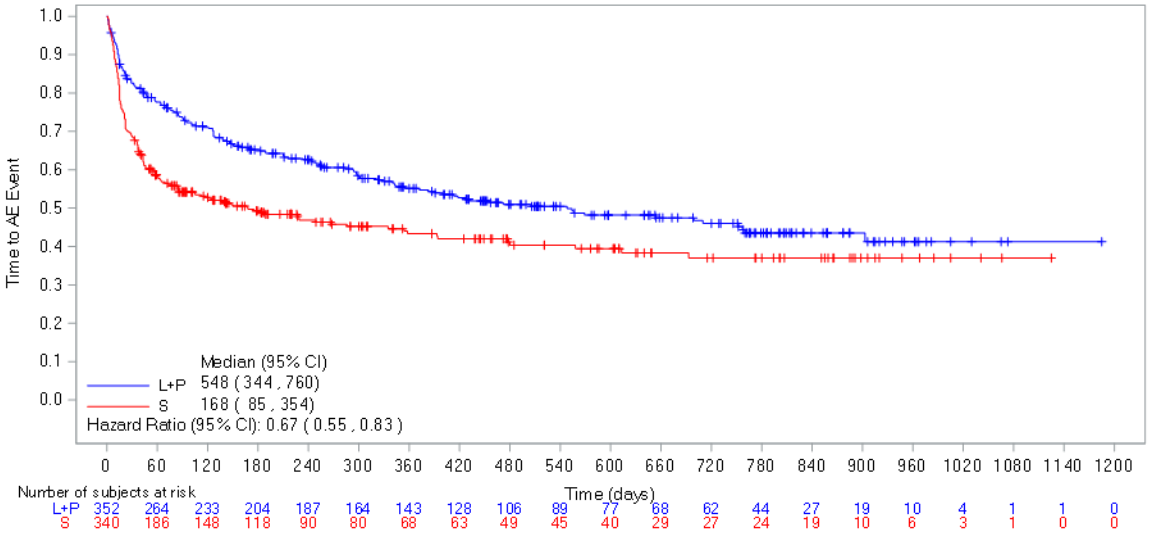

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

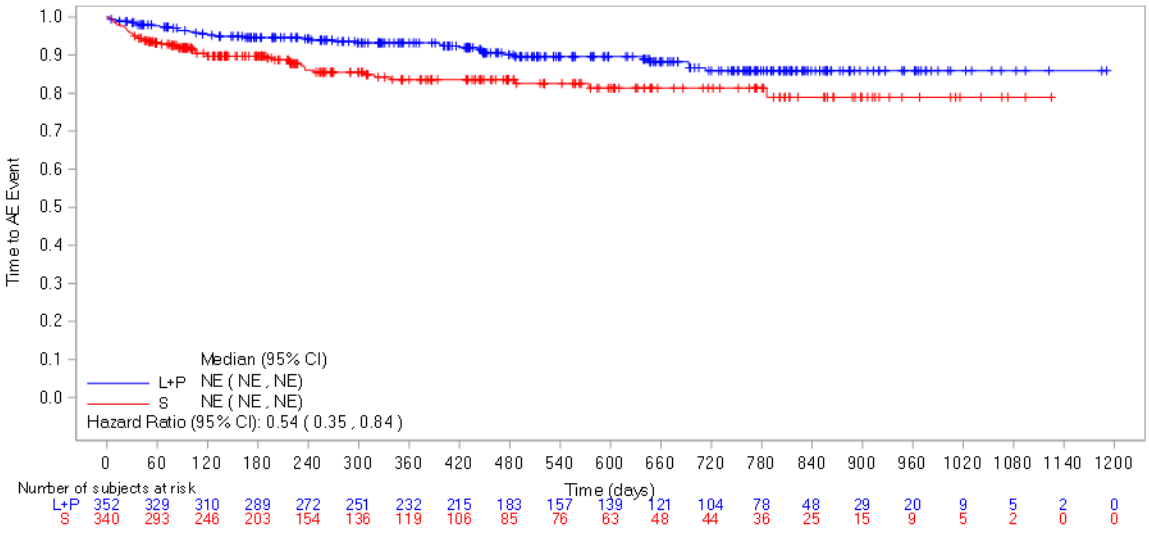

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Augenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

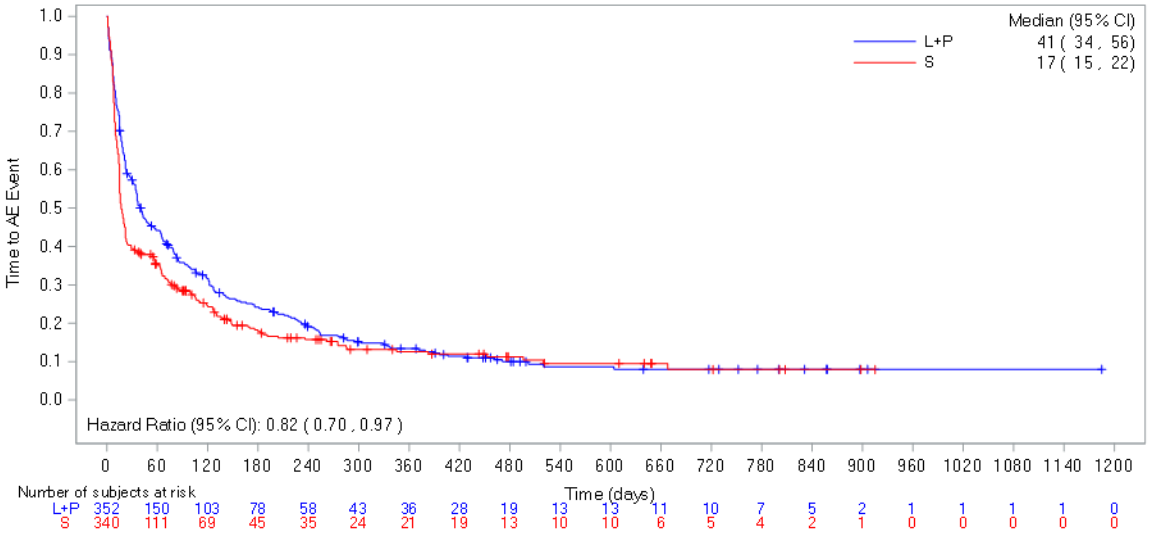

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

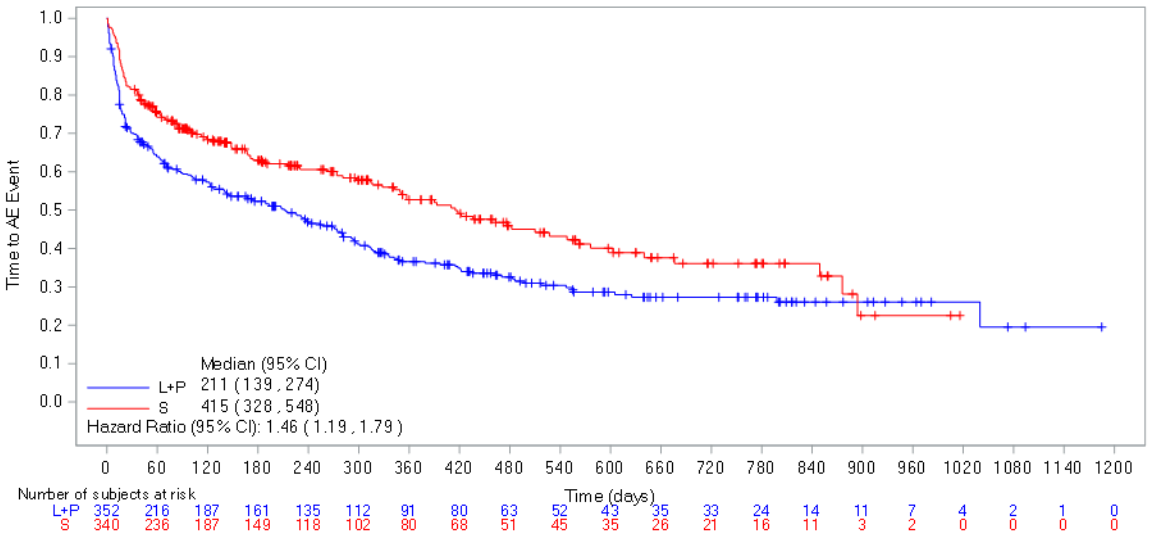

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

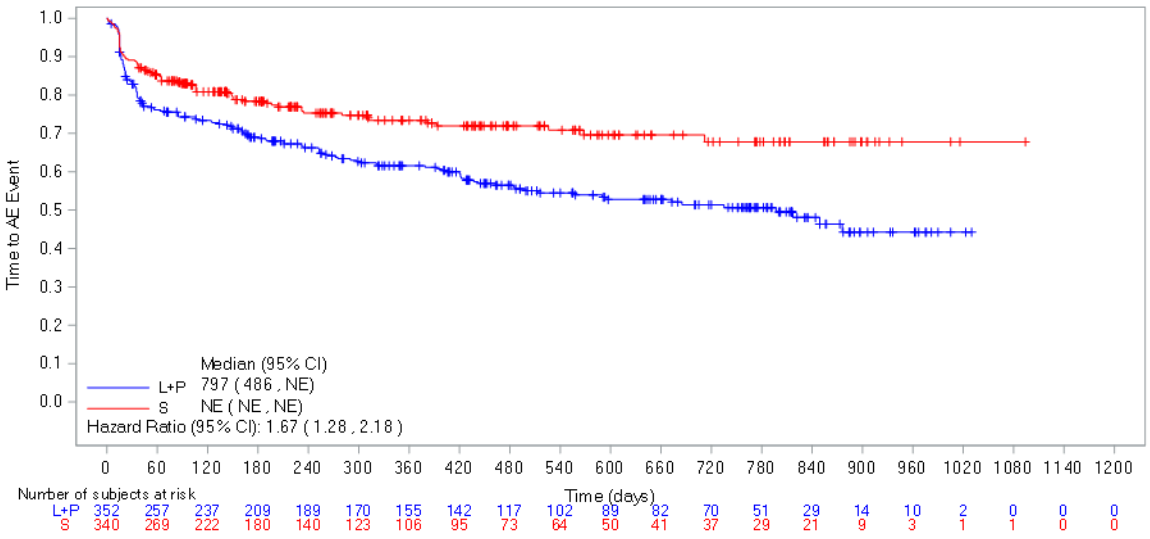

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

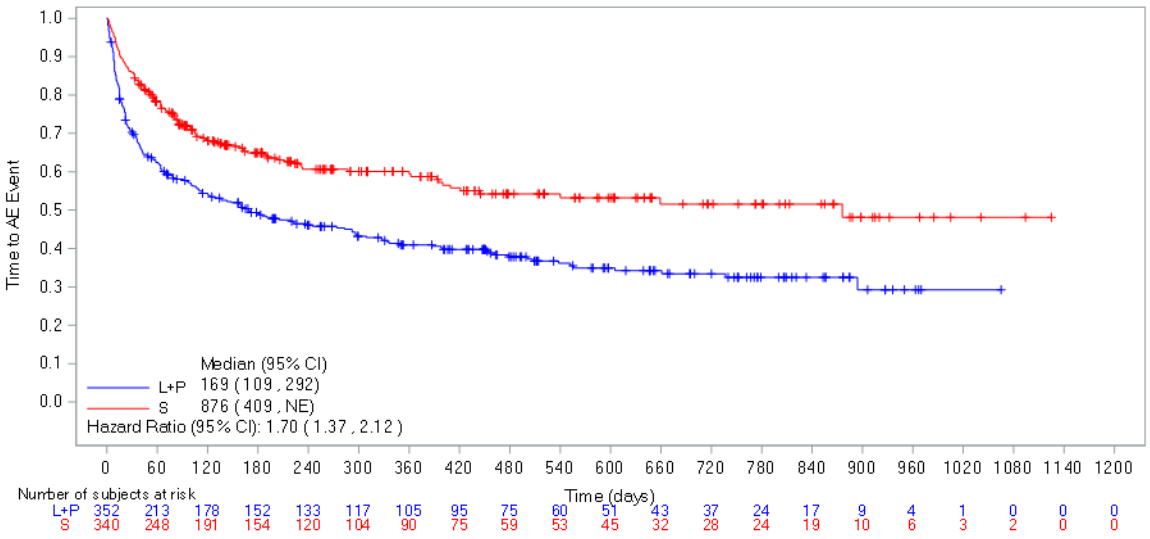

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

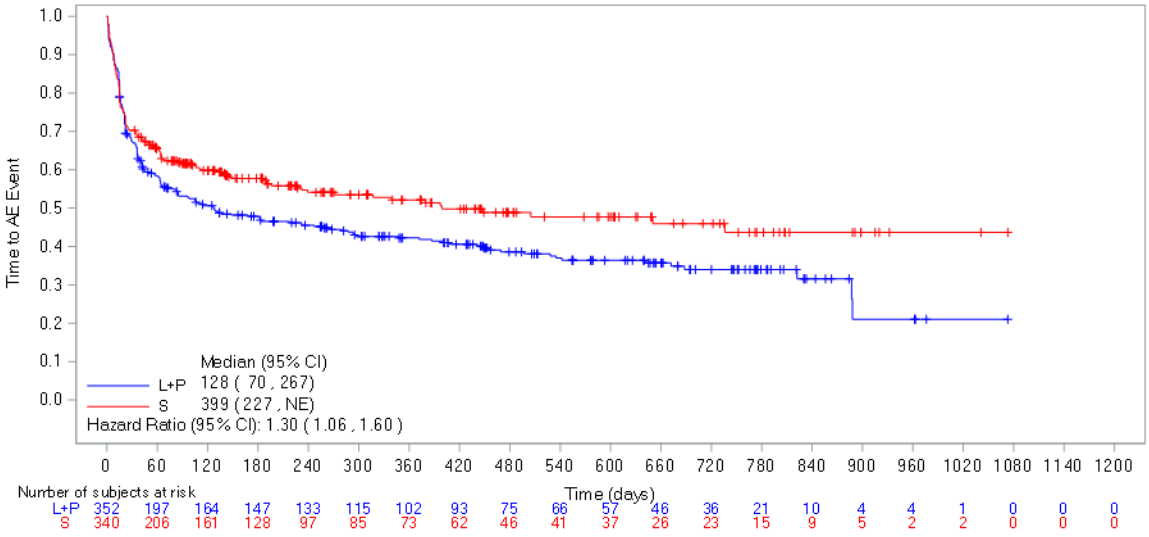

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

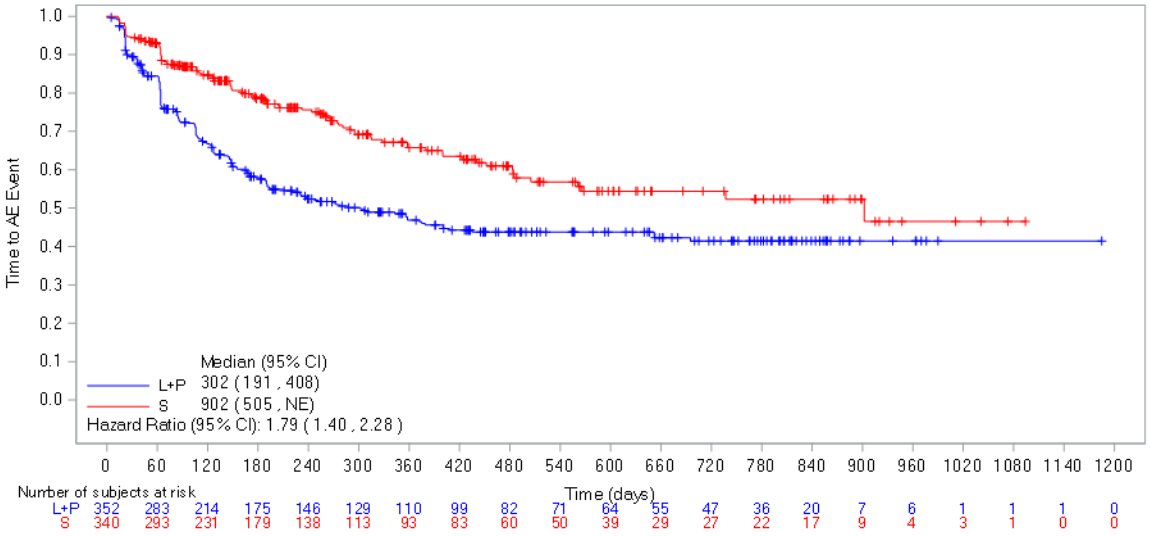

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Bauch aufgetrieben	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	9/340 (2,6)	NE [NE; NE]	0,97 [0,40; 2,36]
Anämie	43/352 (12,2)	NE [NE; NE]	66/340 (19,4)	NE [NE; NE]	0,49 [0,33; 0,72]
Pneumonitis	18/352 (5,1)	NE [NE; NE]	0/340 (0)	NE [NE; NE]	NE
Proteinurie	104/352 (29,5)	NE [NE; NE]	43/340 (12,6)	NE [NE; NE]	2,20 [1,54; 3,14]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Pruritus	58/352 (16,5)	NE [NE; NE]	26/340 (7,6)	NE [NE; NE]	1,91 [1,20; 3,03]
Fieber	54/352 (15,3)	NE [1009; NE]	44/340 (12,9)	NE [NE; NE]	1,01 [0,68; 1,51]
Ausschlag	96/352 (27,3)	NE [NE; NE]	47/340 (13,8)	NE [NE; NE]	1,74 [1,22; 2,47]
Ausschlag makulo-papulös	29/352 (8,2)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	3,36 [1,47; 7,68]
Rektalblutung	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	6/340 (1,8)	NE [NE; NE]	1,66 [0,62; 4,44]
Nierenversagen	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,36; 2,35]
Sinusitis	19/352 (5,4)	NE [NE; NE]	6/340 (1,8)	NE [NE; NE]	2,34 [0,93; 5,88]
Hautverfärbung	1/352 (0,3)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,70]
Angst	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	1,94 [0,69; 5,47]
Stomatitis	122/352 (34,7)	NE [NE; NE]	131/340 (38,5)	957 [785; NE]	0,74 [0,58; 0,95]
Thrombozytopenie	15/352 (4,3)	NE [NE; NE]	53/340 (15,6)	NE [NE; NE]	0,23 [0,13; 0,42]
Zahnabszess	11/352 (3,1)	NE [1056; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,71 [0,75; 9,80]
Zahninfektion	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,47 [0,68; 9,03]
Zahnschmerzen	19/352 (5,4)	NE [NE; NE]	9/340 (2,6)	NE [NE; NE]	1,72 [0,78; 3,82]
Infektion der oberen Atemwege	31/352 (8,8)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,11 [0,64; 1,94]
Harnwegsinfektion	27/352 (7,7)	NE [NE; NE]	25/340 (7,4)	NE [NE; NE]	0,80 [0,46; 1,39]
Erbrechen	92/352 (26,1)	NE [NE; NE]	68/340 (20)	NE [NE; NE]	1,06 [0,78; 1,46]
Gewicht erniedrigt	105/352 (29,8)	NE [NE; NE]	31/340 (9,1)	NE [NE; NE]	3,02 [2,02; 4,51]
Leukozytenzahl erniedrigt	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	33/340 (9,7)	NE [NE; NE]	0,22 [0,11; 0,46]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Arthralgie	99/352 (28,1)	NE [NE; NE]	52/340 (15,3)	NE [NE; NE]	1,58 [1,13; 2,22]
Gelbe Hautfarbe	0/352 (0)	NE [NE; NE]	32/340 (9,4)	NE [NE; NE]	NE
Aspartataminotransferase erhöht	39/352 (11,1)	NE [NE; NE]	37/340 (10,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,52; 1,28]
Asthenie	78/352 (22,2)	NE [NE; NE]	61/340 (17,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,80; 1,57]
Rückenschmerzen	59/352 (16,8)	NE [NE; NE]	52/340 (15,3)	NE [NE; NE]	0,85 [0,58; 1,24]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	9/340 (2,6)	NE [NE; NE]	1,50 [0,67; 3,40]
Bilirubin im Blut erhöht	14/352 (4)	NE [NE; NE]	15/340 (4,4)	NE [NE; NE]	0,75 [0,36; 1,56]
Cholesterin im Blut erhöht	24/352 (6,8)	NE [NE; NE]	14/340 (4,1)	NE [NE; NE]	1,25 [0,65; 2,43]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14/352 (4)	NE [NE; NE]	17/340 (5)	NE [NE; NE]	0,55 [0,27; 1,12]
Abdominalschmerz	74/352 (21)	NE [NE; NE]	28/340 (8,2)	NE [NE; NE]	2,24 [1,45; 3,46]
Kreatinin im Blut erhöht	48/352 (13,6)	NE [NE; NE]	34/340 (10)	NE [NE; NE]	1,04 [0,67; 1,62]
Thyreotropin im Blut erhöht	39/352 (11,1)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,54 [0,91; 2,63]
Triglyzeride im Blut erhöht	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	15/340 (4,4)	NE [NE; NE]	1,11 [0,57; 2,15]
Knochenschmerzen	15/352 (4,3)	NE [NE; NE]	9/340 (2,6)	NE [NE; NE]	1,23 [0,53; 2,82]
Krebsschmerzen	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,41; 2,28]
Schüttelfrost	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	16/340 (4,7)	NE [NE; NE]	0,53 [0,24; 1,17]
Obstipation	89/352 (25,3)	NE [NE; NE]	64/340 (18,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,85; 1,61]
Kontusion	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,24 [0,61; 8,23]
Husten	70/352 (19,9)	NE [NE; NE]	53/340 (15,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,70; 1,43]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Appetit vermindert	142/352 (40,3)	1051 [609; NE]	105/340 (30,9)	NE [NE; NE]	1,14 [0,89; 1,47]
Schmerzen Oberbauch	35/352 (9,9)	NE [NE; NE]	26/340 (7,6)	NE [NE; NE]	1,03 [0,62; 1,72]
Dehydratation	15/352 (4,3)	NE [NE; NE]	17/340 (5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,34; 1,38]
Depression	16/352 (4,5)	NE [NE; NE]	6/340 (1,8)	NE [NE; NE]	1,88 [0,73; 4,84]
Dermatitis	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,45 [0,67; 8,99]
Diarrhoe	216/352 (61,4)	246 [214; 275]	168/340 (49,4)	224 [162; 351]	0,94 [0,76; 1,15]
Schwindelgefühl	35/352 (9,9)	NE [NE; NE]	29/340 (8,5)	NE [NE; NE]	0,88 [0,53; 1,44]
Mundtrockenheit	36/352 (10,2)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	2,79 [1,42; 5,50]
Trockene Haut	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	27/340 (7,9)	NE [NE; NE]	0,67 [0,38; 1,18]
Dysgeusie	43/352 (12,2)	NE [NE; NE]	95/340 (27,9)	NE [NE; NE]	0,35 [0,24; 0,50]
Dyspepsie	39/352 (11,1)	NE [NE; NE]	55/340 (16,2)	NE [988; NE]	0,55 [0,36; 0,83]
Dysphagie	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	0,86 [0,37; 2,05]
Akute Nierenschädigung	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	14/340 (4,1)	NE [NE; NE]	0,66 [0,31; 1,42]
Dysphonie	105/352 (29,8)	NE [NE; NE]	14/340 (4,1)	NE [NE; NE]	7,84 [4,49; 13,69]
Dyspnoe	54/352 (15,3)	NE [NE; NE]	34/340 (10)	NE [NE; NE]	1,26 [0,82; 1,94]
Belastungsdyspnoe	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,67 [0,28; 1,58]
Elektrokardiogramm QT verlängert	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	13/340 (3,8)	NE [NE; NE]	1,10 [0,55; 2,20]
Epistaxis	25/352 (7,1)	NE [NE; NE]	37/340 (10,9)	NE [NE; NE]	0,57 [0,34; 0,95]
Erythem	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [986; NE]	0,83 [0,35; 1,97]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Augenlidödem	1/352 (0,3)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	0,07 [<0,01; 0,58]
Gesichtsödem	4/352 (1,1)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	0,28 [0,09; 0,86]
Sturz	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	1,63 [0,70; 3,80]
Ermüdung	141/352 (40,1)	NE [714; NE]	125/340 (36,8)	NE [651; NE]	0,97 [0,77; 1,24]
Nebenniereninsuffizienz	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	0/340 (0)	NE [NE; NE]	NE
Flankenschmerz	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	6/340 (1,8)	NE [NE; NE]	1,36 [0,49; 3,76]
Flatulenz	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	14/340 (4,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,36; 1,66]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	1,73 [0,61; 4,93]
Gastritis	14/352 (4)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	2,10 [0,75; 5,87]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	16/352 (4,5)	NE [NE; NE]	30/340 (8,8)	NE [NE; NE]	0,43 [0,23; 0,79]
Gingivitis	9/352 (2,6)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,66 [0,27; 1,59]
Hämaturie	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	0,69 [0,36; 1,32]
Hämorrhoiden	20/352 (5,7)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [989; NE]	1,35 [0,64; 2,82]
Kopfschmerzen	80/352 (22,7)	NE [NE; NE]	55/340 (16,2)	NE [NE; NE]	1,18 [0,84; 1,67]
Hyperkalzämie	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	1,03 [0,41; 2,57]
Ageusie	4/352 (1,1)	NE [NE; NE]	16/340 (4,7)	NE [NE; NE]	0,22 [0,07; 0,66]
Hypercholesterinämie	31/352 (8,8)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	3,49 [1,53; 7,94]
Hyperglykämie	25/352 (7,1)	NE [NE; NE]	18/340 (5,3)	NE [NE; NE]	1,11 [0,60; 2,04]
Hyperkaliämie	28/352 (8)	NE [NE; NE]	18/340 (5,3)	NE [NE; NE]	1,13 [0,62; 2,05]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Hypertonie	195/352 (55,4)	183 [96; 497]	141/340 (41,5)	NE [379; NE]	1,32 [1,06; 1,64]
Hyperthyroidismus	28/352 (8)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	1,92 [0,97; 3,78]
Hypertriglyzeridämie	42/352 (11,9)	NE [NE; NE]	41/340 (12,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,54; 1,28]
Hyperurikämie	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	1,66 [0,57; 4,81]
Hypalbuminämie	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	2,24 [0,72; 7,00]
Hypokaliämie	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	1,61 [0,78; 3,34]
Hypomagnesiämie	27/352 (7,7)	NE [NE; NE]	13/340 (3,8)	NE [NE; NE]	1,51 [0,77; 2,94]
Alaninaminotransferase erhöht	42/352 (11,9)	NE [NE; NE]	35/340 (10,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,61; 1,50]
Hyponatriämie	27/352 (7,7)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,06 [0,60; 1,88]
Hypophosphatämie	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	15/340 (4,4)	NE [NE; NE]	1,07 [0,55; 2,08]
Hypotonie	24/352 (6,8)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	2,14 [0,96; 4,77]
Hypothyreose	166/352 (47,2)	381 [270; NE]	90/340 (26,5)	NE [737; NE]	1,79 [1,38; 2,31]
Grippe	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,65 [0,27; 1,54]
Grippeähnliche Erkrankung	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	2,07 [0,66; 6,55]
Schlaflosigkeit	38/352 (10,8)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,44 [0,84; 2,46]
Ikterus	0/352 (0)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	NE
Leukopenie	5/352 (1,4)	NE [NE; NE]	24/340 (7,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,06; 0,44]
Lipase erhöht	64/352 (18,2)	NE [NE; NE]	44/340 (12,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,84; 1,81]
Alopezie	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,90 [0,40; 2,02]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Unwohlsein	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	14/340 (4,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,53; 2,20]
Muskelspasmen	24/352 (6,8)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	1,48 [0,74; 2,97]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	16/352 (4,5)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	1,05 [0,50; 2,24]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	48/352 (13,6)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,93 [1,15; 3,23]
Myalgie	56/352 (15,9)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	4,02 [2,15; 7,52]
Nasenverstopfung	14/352 (4)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	1,65 [0,66; 4,09]
Nasopharyngitis	40/352 (11,4)	NE [NE; NE]	25/340 (7,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,69; 1,88]
Übelkeit	126/352 (35,8)	NE [901; NE]	113/340 (33,2)	NE [826; NE]	0,93 [0,72; 1,19]
Nackenschmerzen	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	6/340 (1,8)	NE [NE; NE]	1,67 [0,63; 4,43]
Neutropenie	9/352 (2,6)	NE [NE; NE]	46/340 (13,5)	NE [NE; NE]	0,15 [0,07; 0,31]
Amylase erhöht	63/352 (17,9)	NE [NE; NE]	28/340 (8,2)	NE [NE; NE]	1,91 [1,22; 2,98]
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/352 (2,3)	NE [NE; NE]	40/340 (11,8)	NE [NE; NE]	0,15 [0,07; 0,33]
Ödem peripher	42/352 (11,9)	NE [NE; NE]	35/340 (10,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,58; 1,43]
Schmerzen im Oropharynx	23/352 (6,5)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	1,58 [0,78; 3,19]
Schmerz	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,86 [0,38; 1,96]
Schmerz in einer Extremität	41/352 (11,6)	NE [NE; NE]	33/340 (9,7)	NE [NE; NE]	0,95 [0,60; 1,51]
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	101/352 (28,7)	NE [NE; NE]	127/340 (37,4)	988 [423; NE]	0,62 [0,48; 0,81]
Parästhesie	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	1,29 [0,53; 3,12]

PT	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Ereignisse/N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	HR[b] [95 %-KI]
Datenschnitt 28.08.2020					
Periphere sensorische Neuropathie	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	9/340 (2,6)	NE [NE; NE]	1,11 [0,47; 2,61]
Thrombozytenzahl vermindert	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	61/340 (17,9)	NE [NE; NE]	0,31 [0,19; 0,50]
Pneumonie	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	13/340 (3,8)	NE [NE; NE]	0,73 [0,34; 1,59]

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

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die PT „Anämie“ (HR 0,49; 95 %-KI [0,33; 0,72]), „Hautverfärbung“ (HR 0,09; 95 %-KI [0,01; 0,70]), „Stomatitis“ (HR 0,74; 95 %-KI [0,58; 0,95]), „Thrombozytopenie“ (HR 0,23; 95 %-KI [0,13; 0,42]), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR 0,22; 95 %-KI [0,11; 0,46]), „Dysgeusie“ (HR 0,35; 95 %-KI [0,24; 0,50]), „Dyspepsie“ (HR 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,83]), „Epistaxis“ (HR 0,57; 95 %-KI [0,34; 0,95]), „Augenlidödem“ (HR 0,07; 95 %-KI [<0,01; 0,58]), „Gesichtsödem“ (HR 0,28; 95 %-KI [0,09; 0,86]), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR 0,43; 95 %-KI [0,23; 0,79]), „Ageusie“ (HR 0,22; 95 %-KI [0,07; 0,66]), „Leukopenie“ (HR 0,17; 95 %-KI [0,06; 0,44]), „Neutropenie“ (HR 0,15; 95 %-KI [0,07; 0,31]), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR 0,15; 95 %-KI [0,07; 0,33]), „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ (HR 0,62; 95 %-KI [0,48; 0,81]) und „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR 0,31; 95 %-KI [0,19; 0,50]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die PT „Proteinurie“ “ (HR 2,20; 95 %-KI [1,54; 3,14]), „Pruritus“ (HR 1,91; 95 %-KI [1,20; 3,03]), „Ausschlag“ HR 1,74; 95 %-KI [1,22; 2,47]), „Ausschlag makulo-papulös“ (HR 3,36; 95 %-KI [1,47; 7,68]), „Gewicht erniedrigt“ (HR 3,02; 95 %-KI [2,02; 4,51]), „Arthralgie“ (HR 1,58; 95 %-KI [1,13; 2,22]), „Abdominalschmerz“ (HR 2,24; 95 %-KI [1,45; 3,46]), „Mundtrockenheit“ (HR 2,79; 95 %-KI [1,42; 5,50]), „Dysphonie“ (HR 7,84; 95 %-KI [4,49; 13,69]), „Hypercholesterinämie“ (HR 3,49; 95 %-KI [1,53; 7,94]), „Hypertonie“ (HR 1,32; 95 %-KI [1,06; 1,64]), „Hypothyreose“ (HR 1,79; 95 %-KI [1,38; 2,31]),

„Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (HR 1,93; 95 %-KI [1,15; 3,23]), „Myalgie“ (HR 4,02; 95 %-KI [2,15; 7,52]) und „Amylase erhöht“ (HR 1,91; 95 %-KI [1,22; 2,98]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-54).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

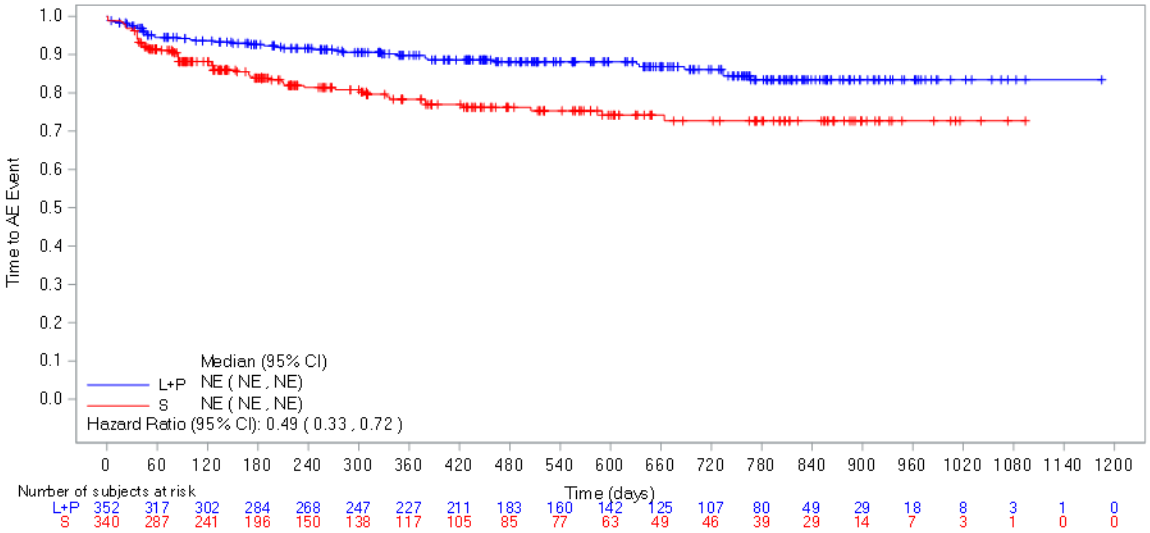

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

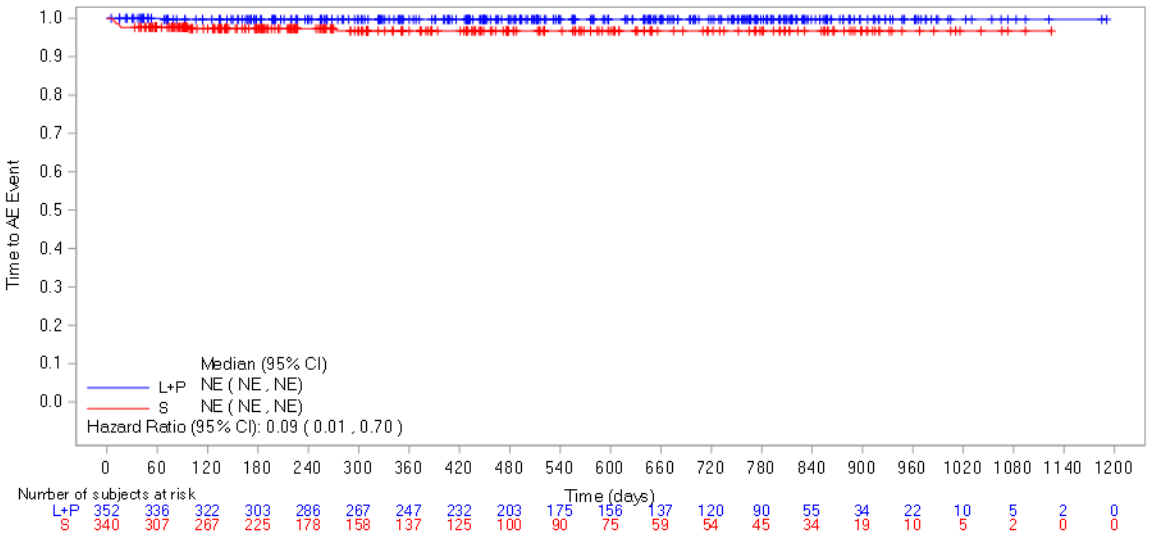

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hautverfärbung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

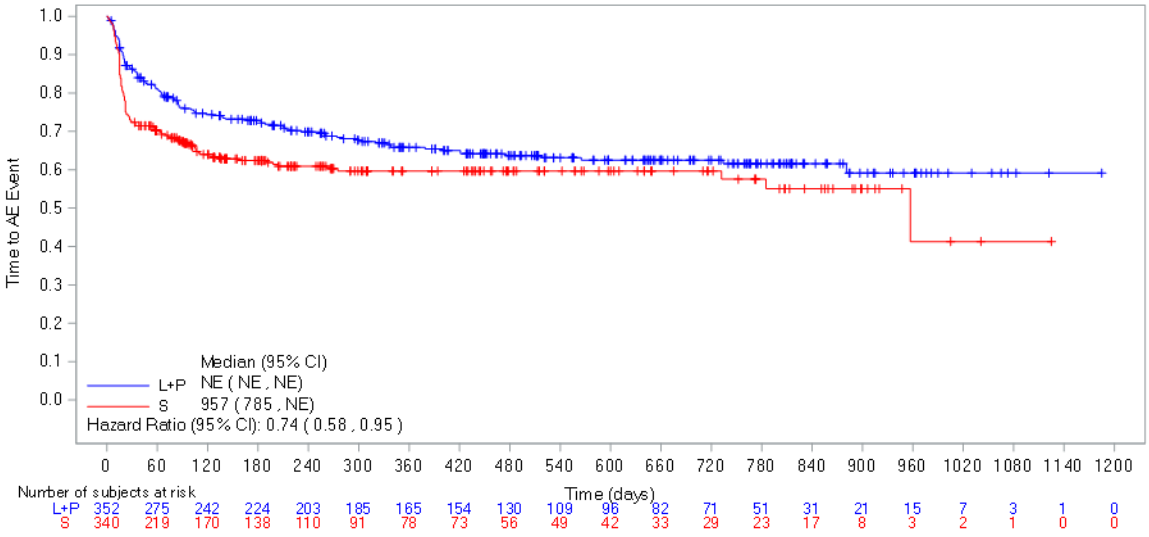

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Stomatitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

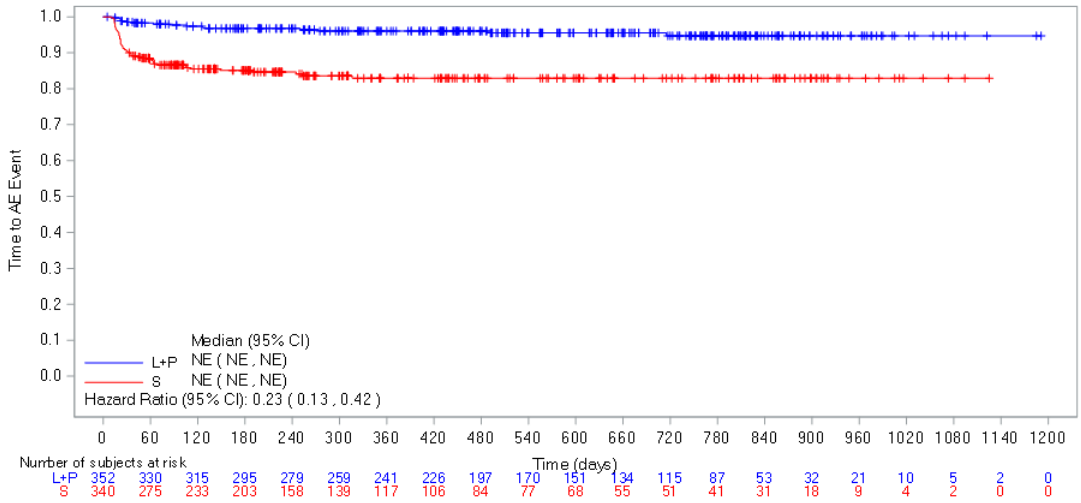

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

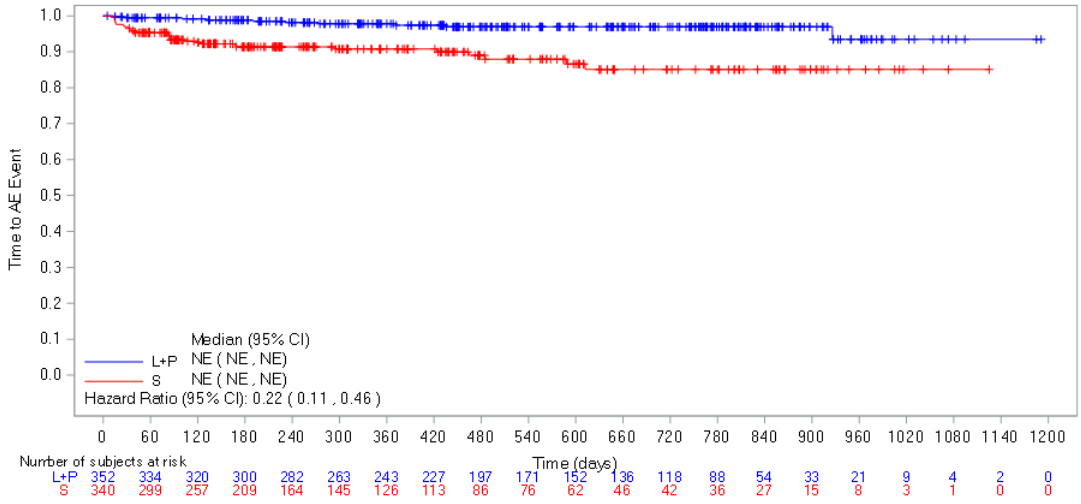

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

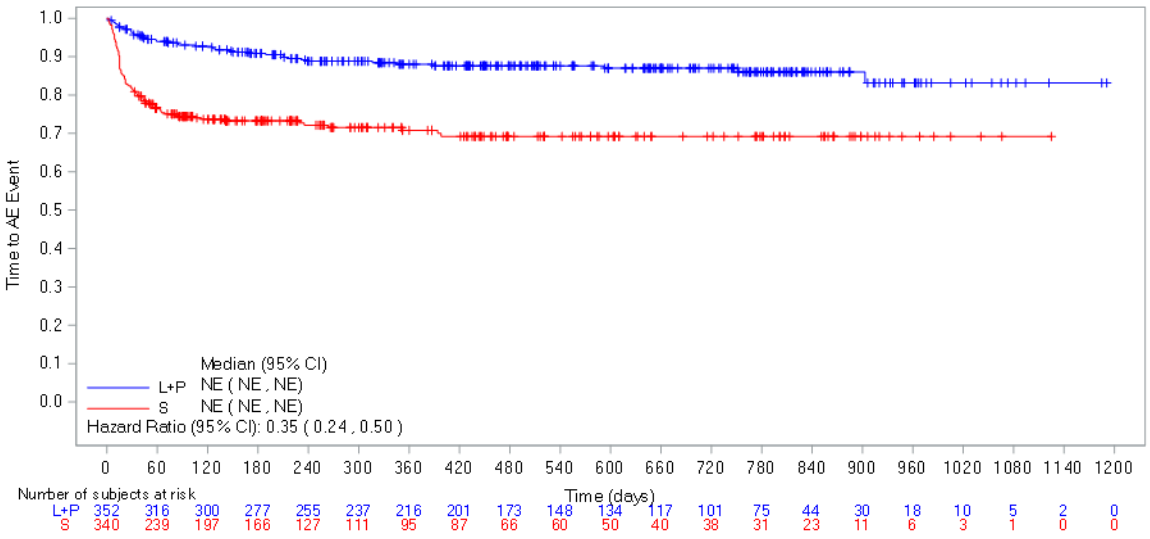

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysgeusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

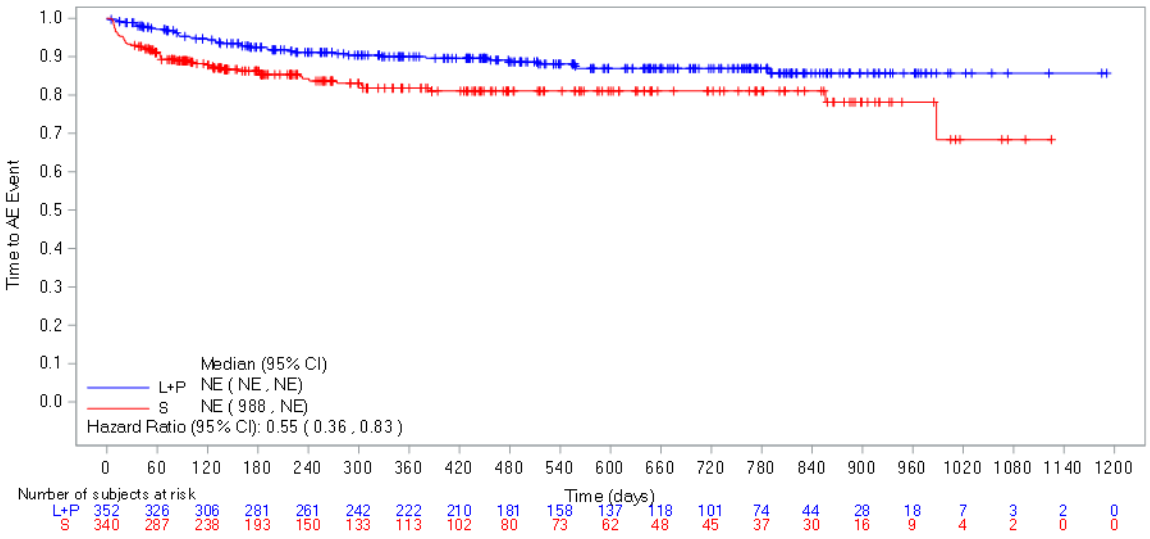

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dyspepsie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

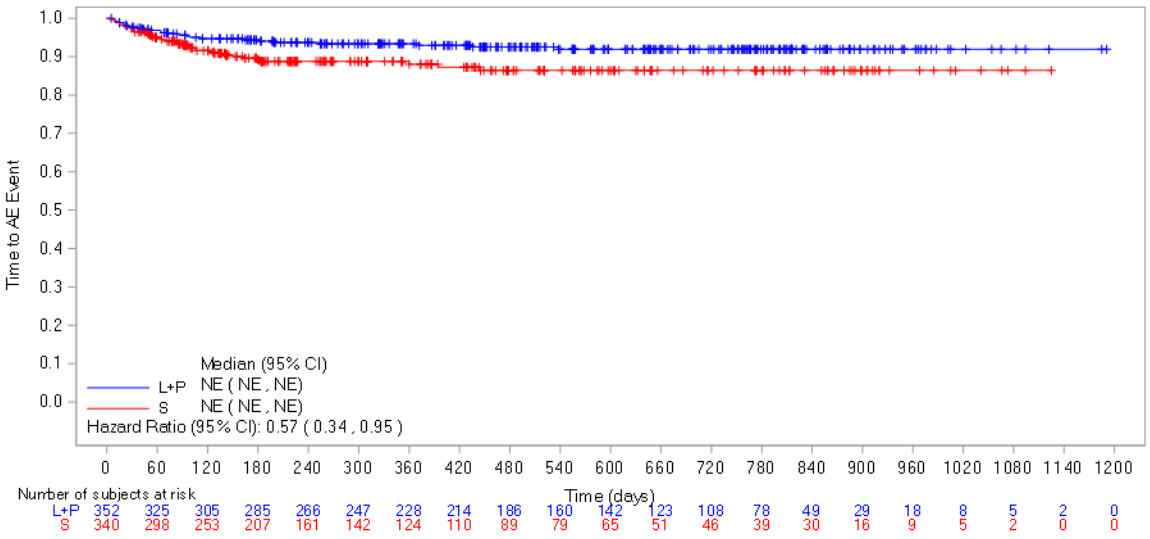

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

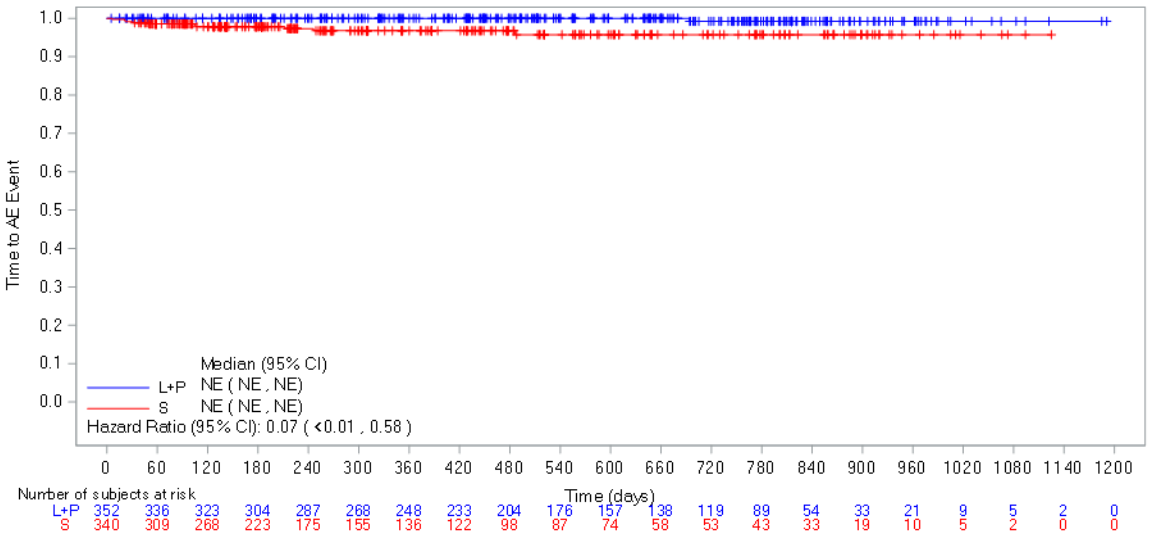

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Augenlidödem“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

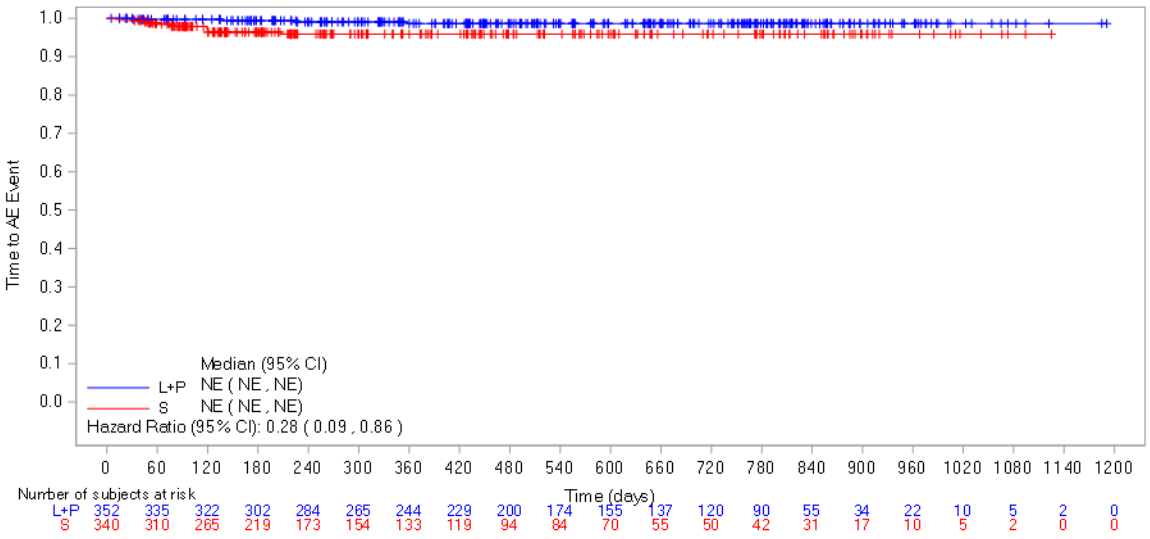

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gesichtsödem“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

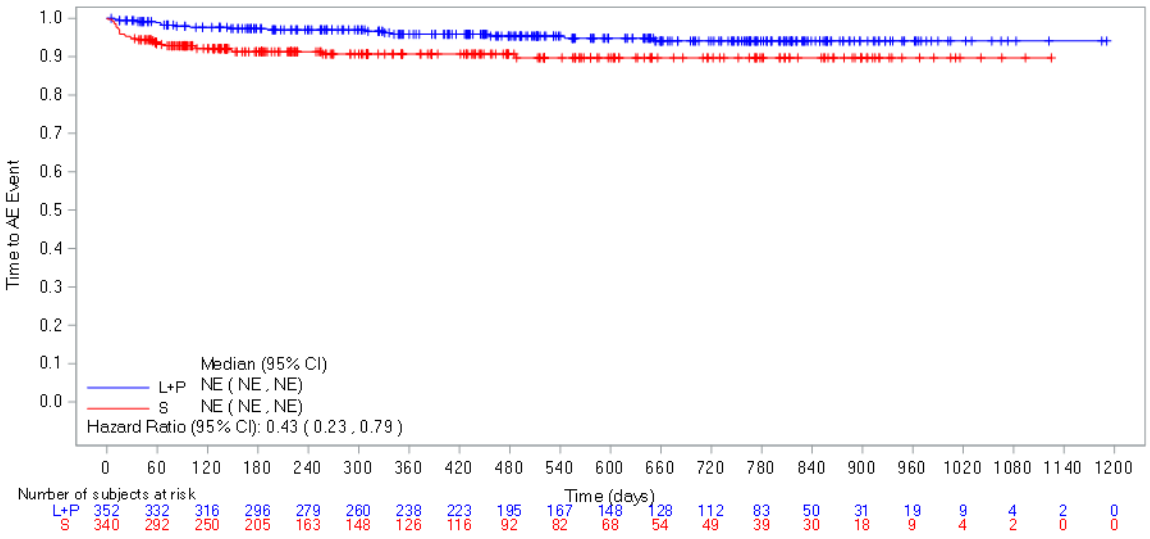

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

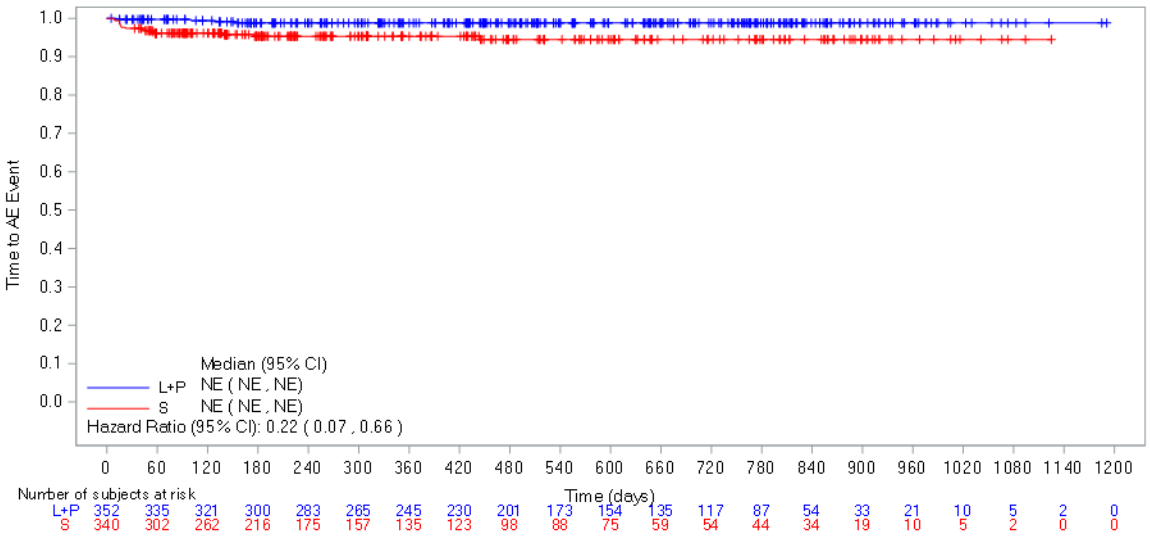

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ageusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

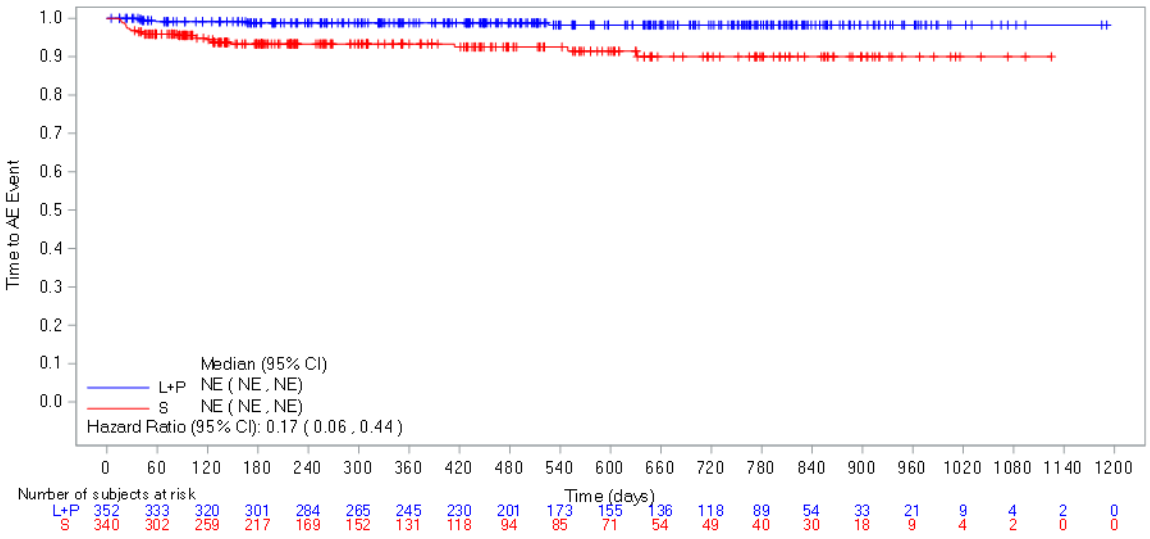

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

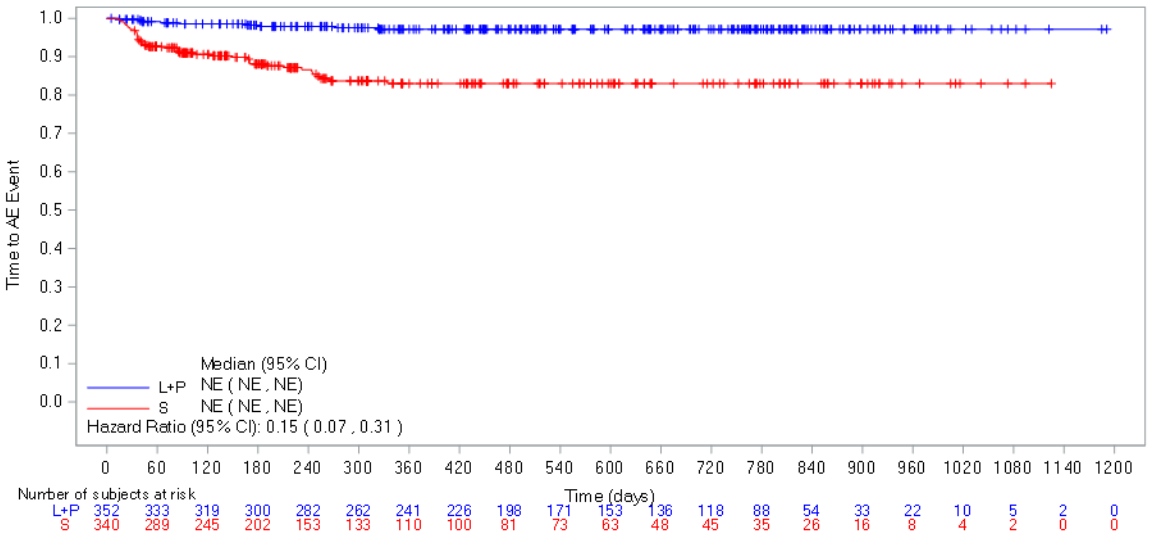

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

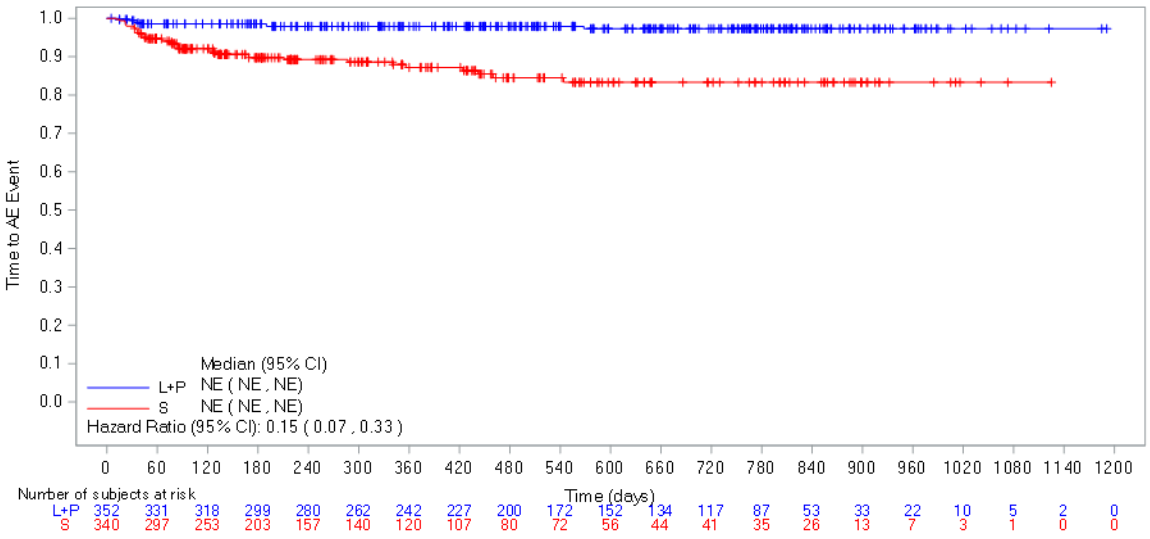

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

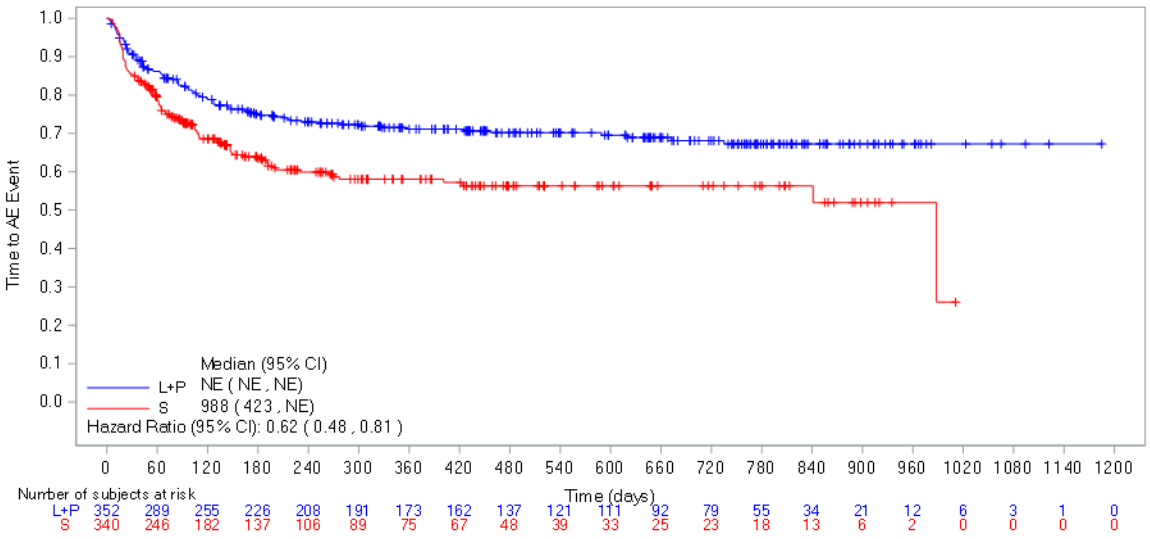

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

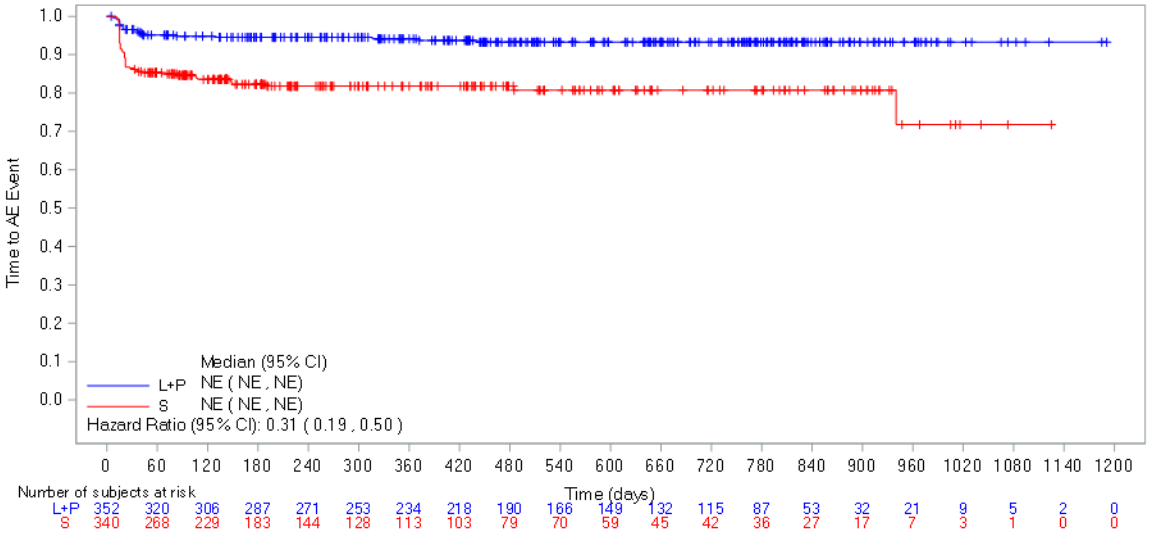

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

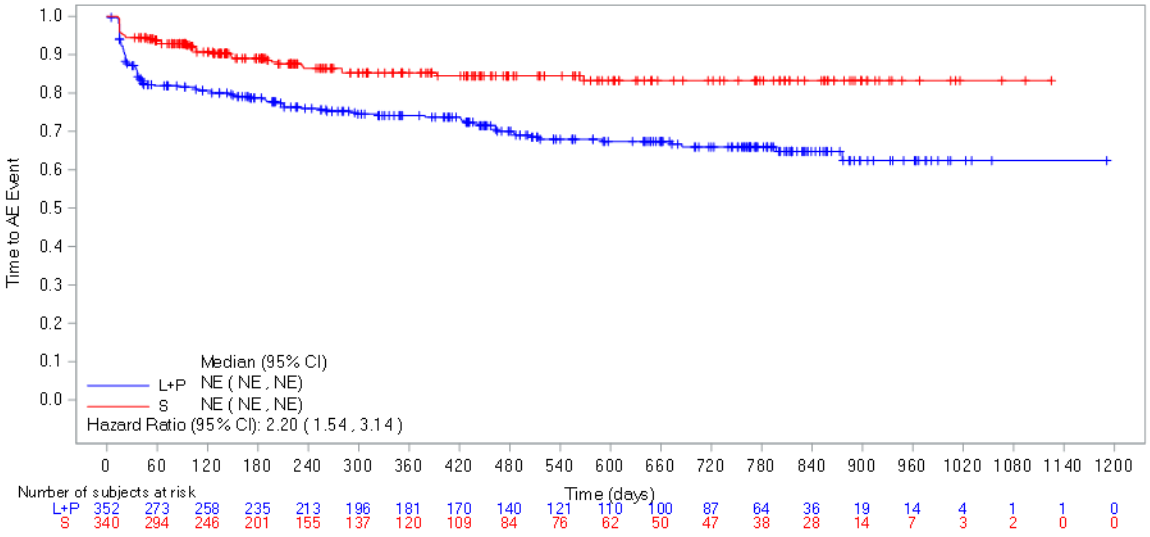

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

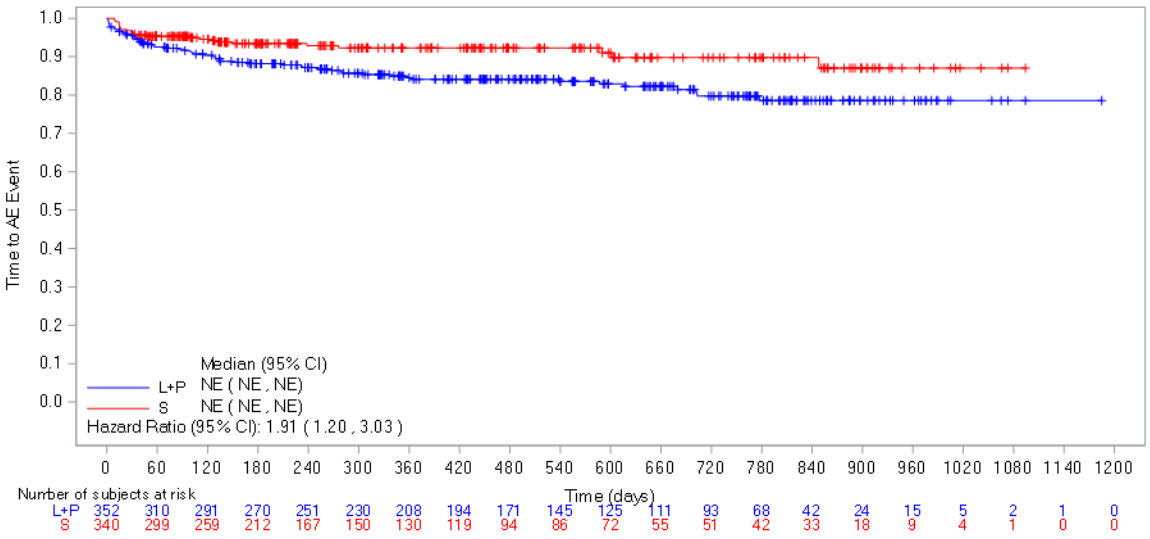

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Pruritus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

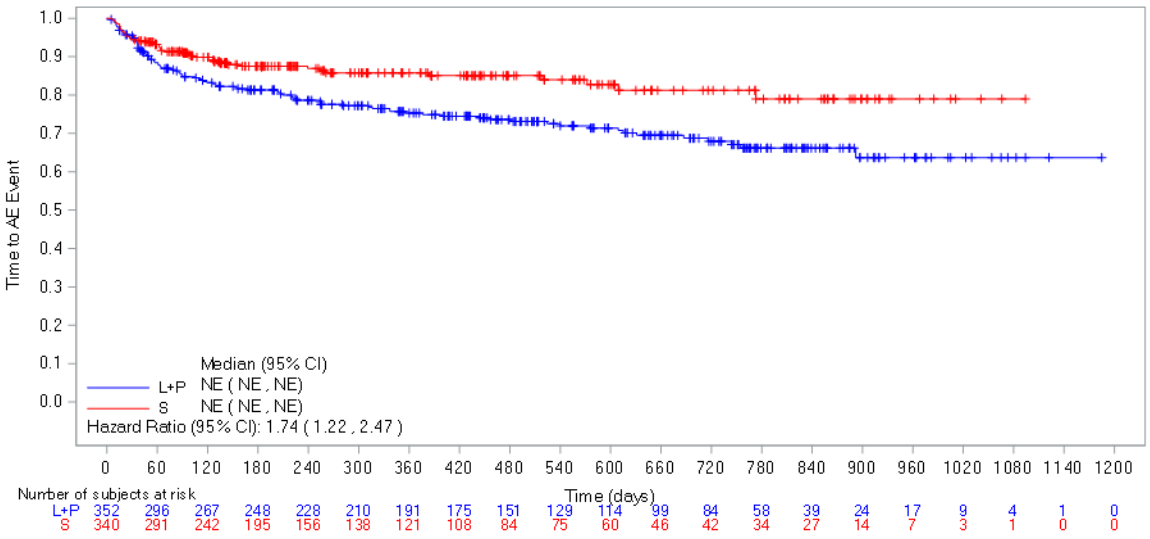

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

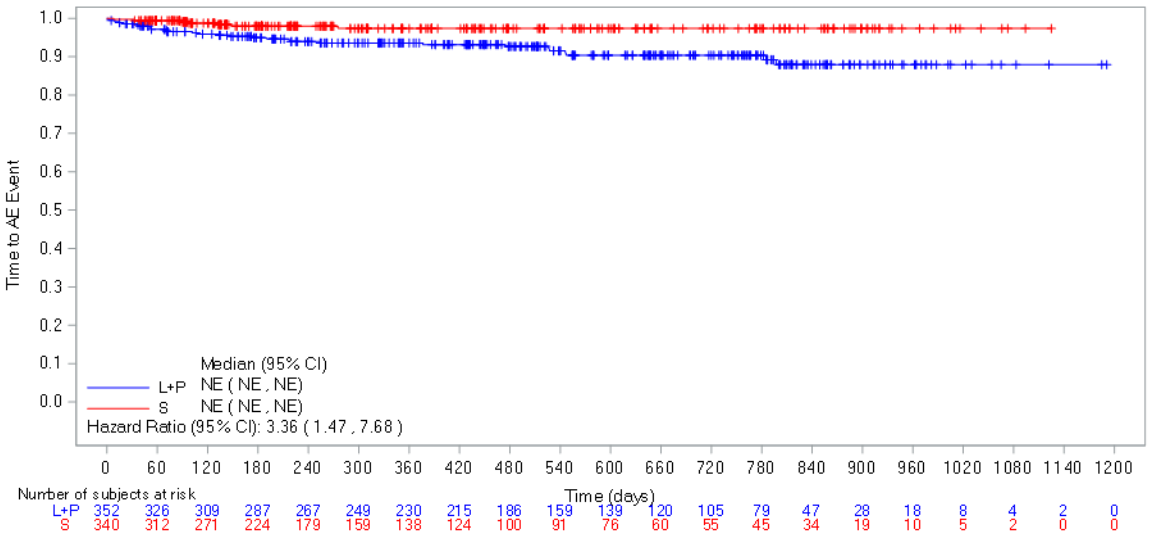

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag makulo-papulös“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

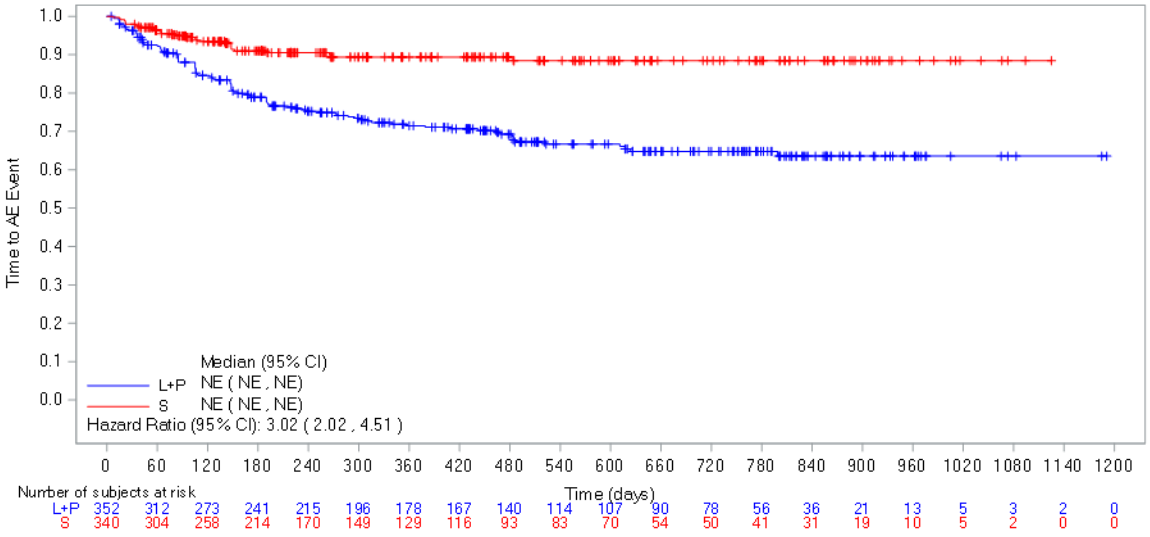

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

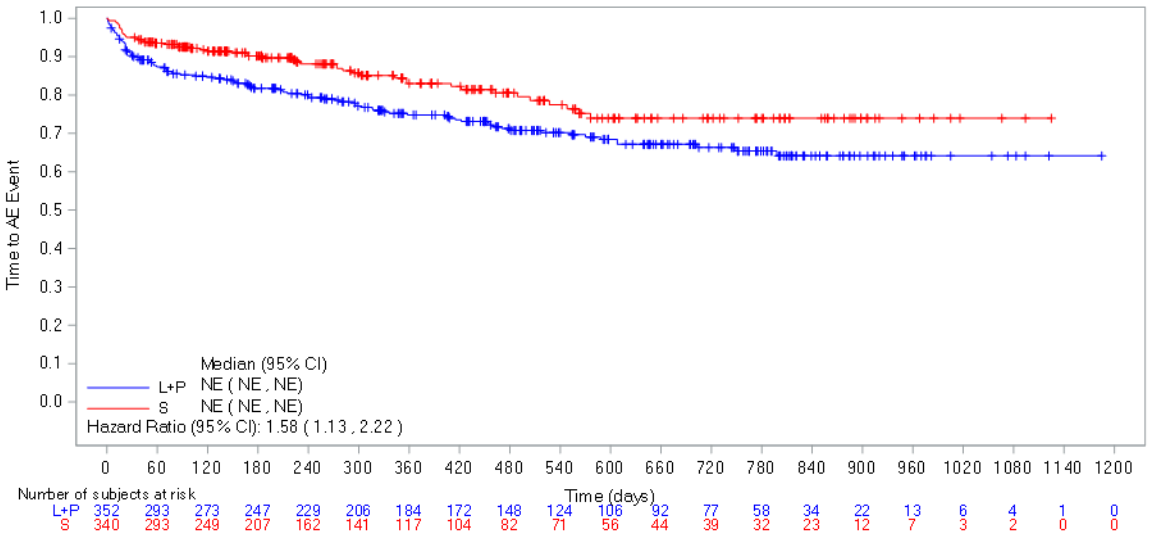

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

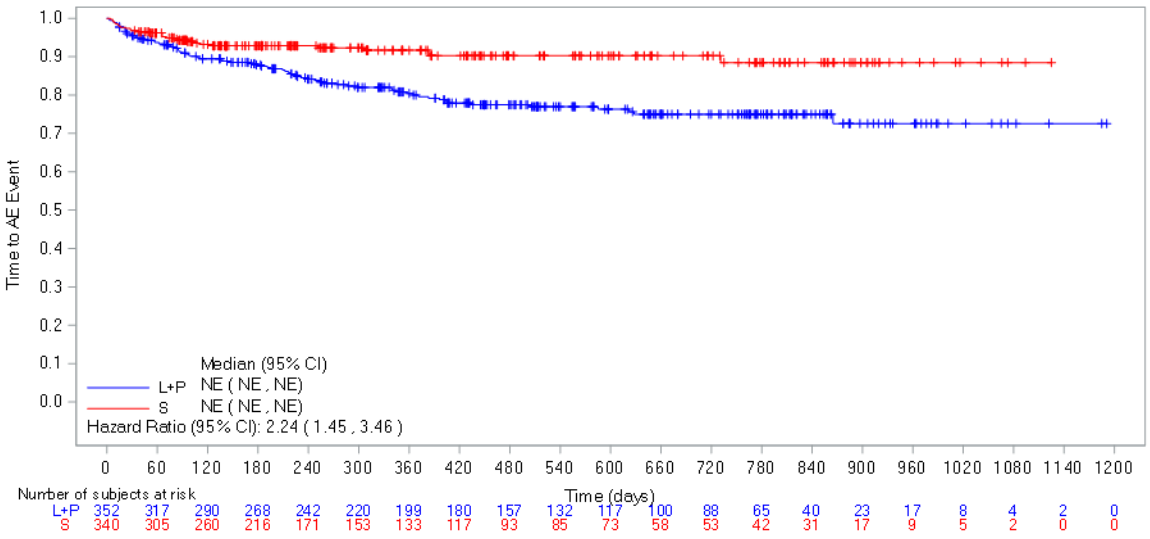

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

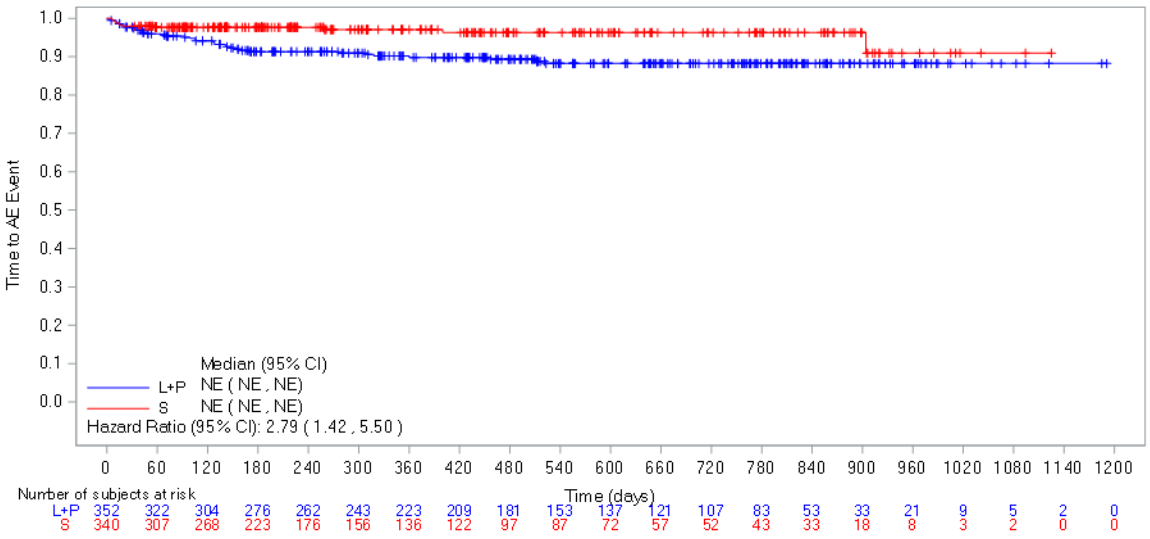

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

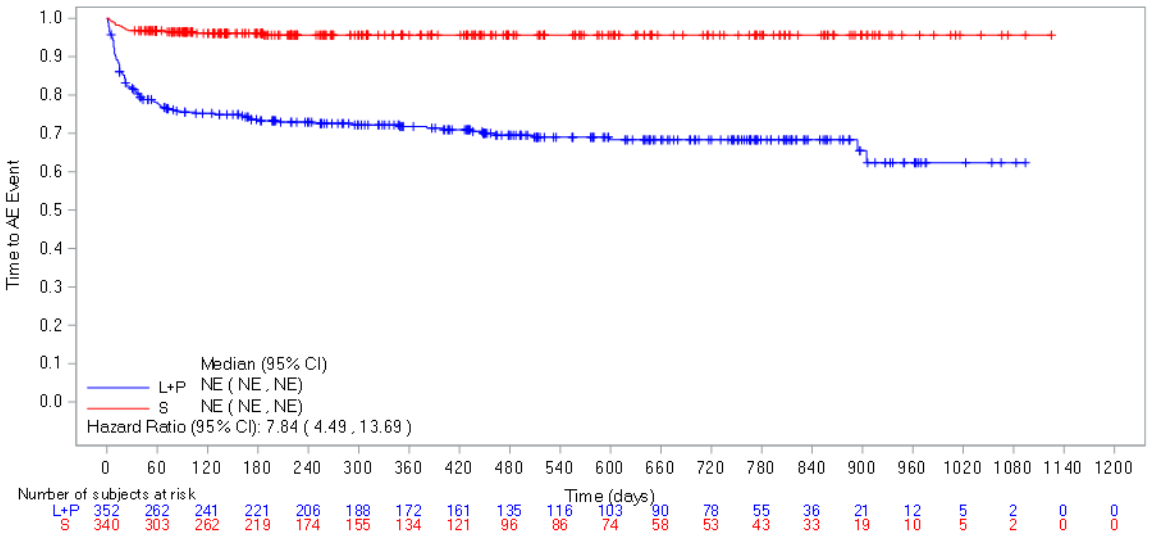

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

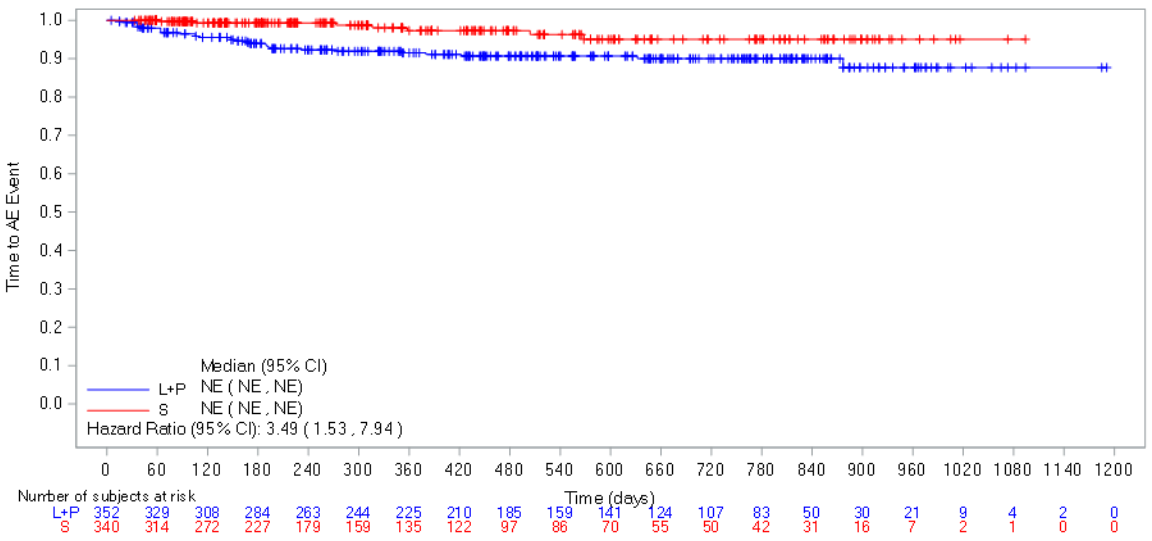

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypercholesterinämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

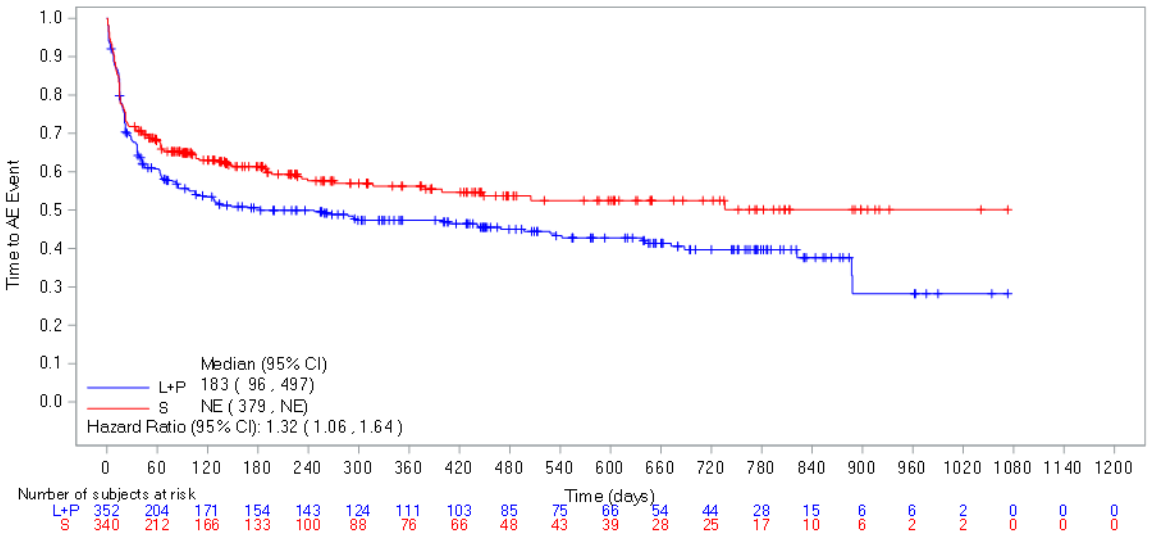

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

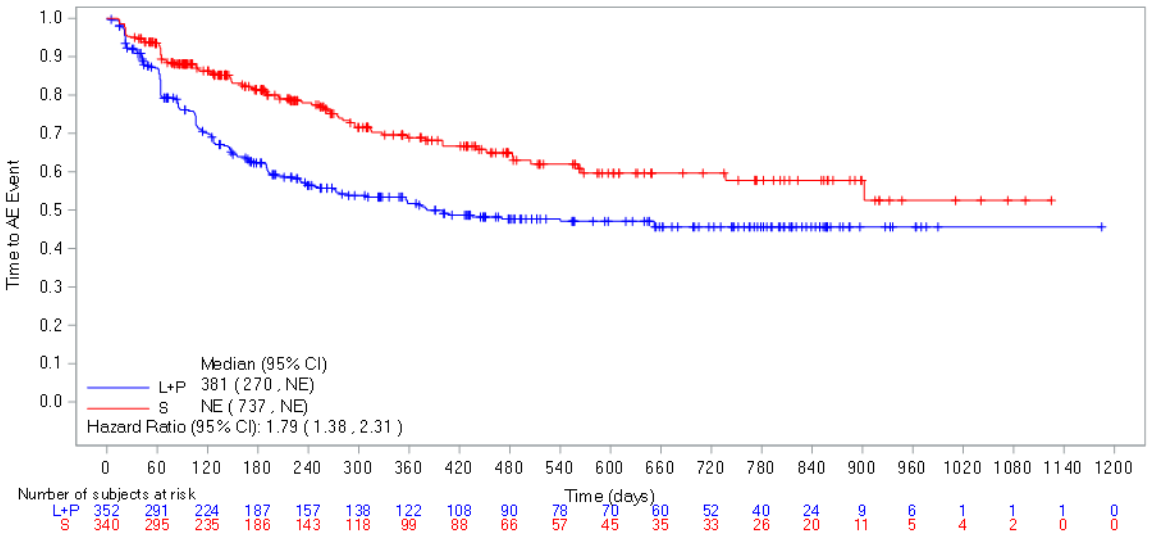

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

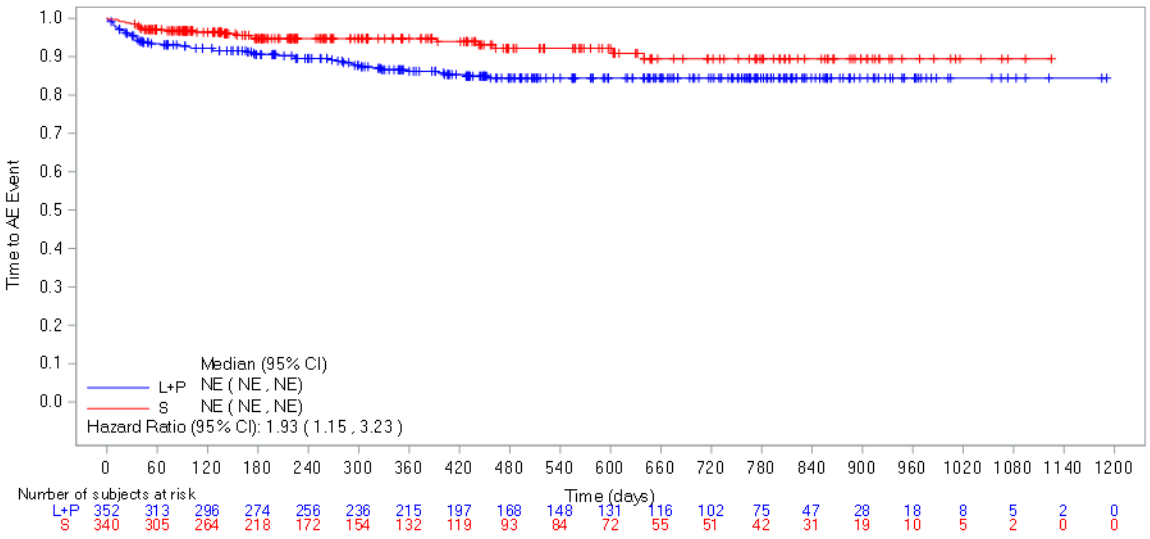

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

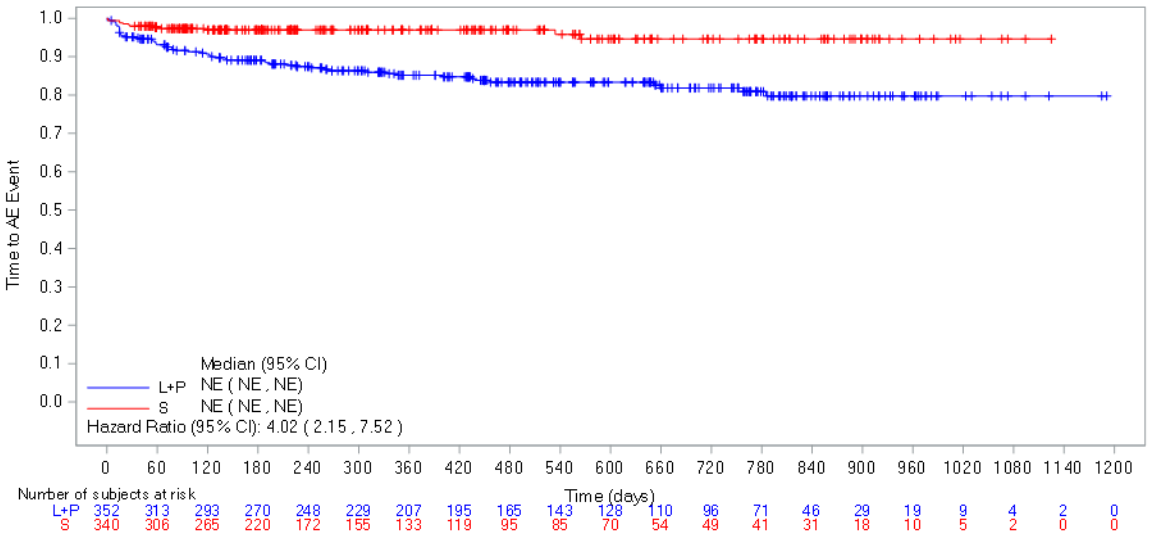

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

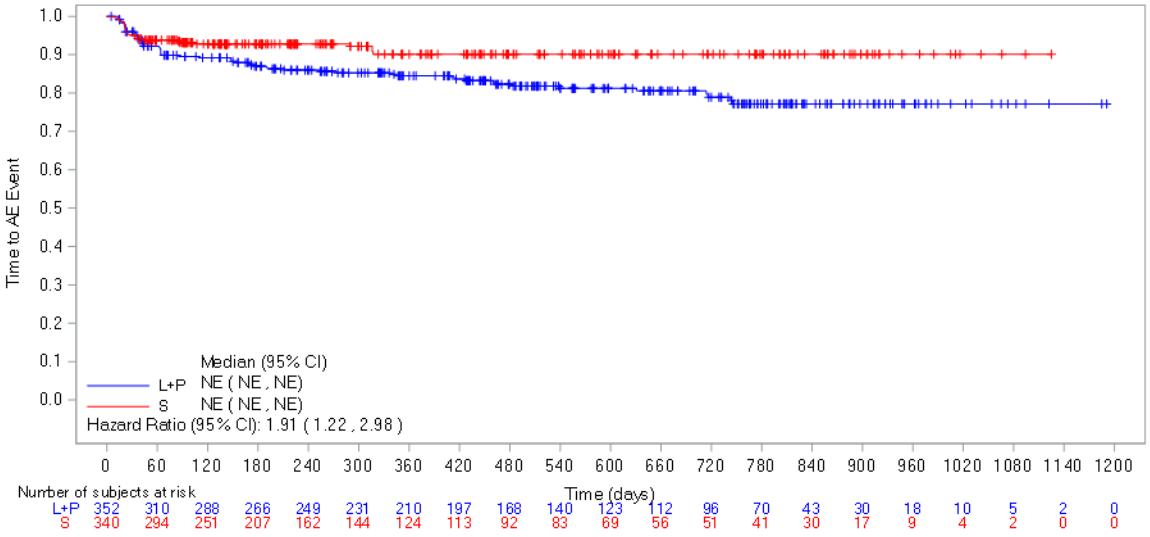

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14/352 (4)	NE [NE; NE]	55/340 (16,2)	NE [NE; NE]	0,19 [0,11; 0,34]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	1,61 [0,78; 3,33]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9/352 (2,6)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	0,65 [0,27; 1,58]

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Erkrankungen des Nervensystems	22/352 (6,3)	NE [NE; NE]	16/340 (4,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,56; 2,05]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	46/352 (13,1)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	1,71 [1,02; 2,88]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30/352 (8,5)	NE [NE; NE]	20/340 (5,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,63; 1,98]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40/352 (11,4)	NE [NE; NE]	18/340 (5,3)	NE [NE; NE]	1,80 [1,03; 3,15]
Gefäßerkrankungen	103/352 (29,3)	NE [888; NE]	68/340 (20)	NE [NE; NE]	1,35 [0,9958; 1,8423]
Herzerkrankungen	25/352 (7,1)	NE [1092; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	3,40 [1,29; 8,92]
Endokrine Erkrankungen	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	0/340 (0)	NE [NE; NE]	NE
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74/352 (21)	NE [NE; NE]	50/340 (14,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,82; 1,68]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39/352 (11,1)	NE [1009; NE]	34/340 (10)	NE [NE; NE]	0,88 [0,55; 1,39]
Leber- und Gallenerkrankungen	14/352 (4)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	2,72 [0,89; 8,31]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45/352 (12,8)	NE [NE; NE]	23/340 (6,8)	NE [NE; NE]	1,45 [0,88; 2,41]
Untersuchungen	128/352 (36,4)	NE [757; NE]	99/340 (29,1)	NE [765; NE]	1,03 [0,79; 1,34]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85/352 (24,1)	NE [NE; NE]	64/340 (18,8)	NE [NE; NE]	1,02 [0,74; 1,42]

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

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR 0,19; 95 %-KI [0,11; 0,34]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,88]), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR 1,80; 95 %-KI [1,03; 3,15]) und „Herzerkrankungen“ (HR 3,40; 95 %-KI [1,29; 8,92]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-55).

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

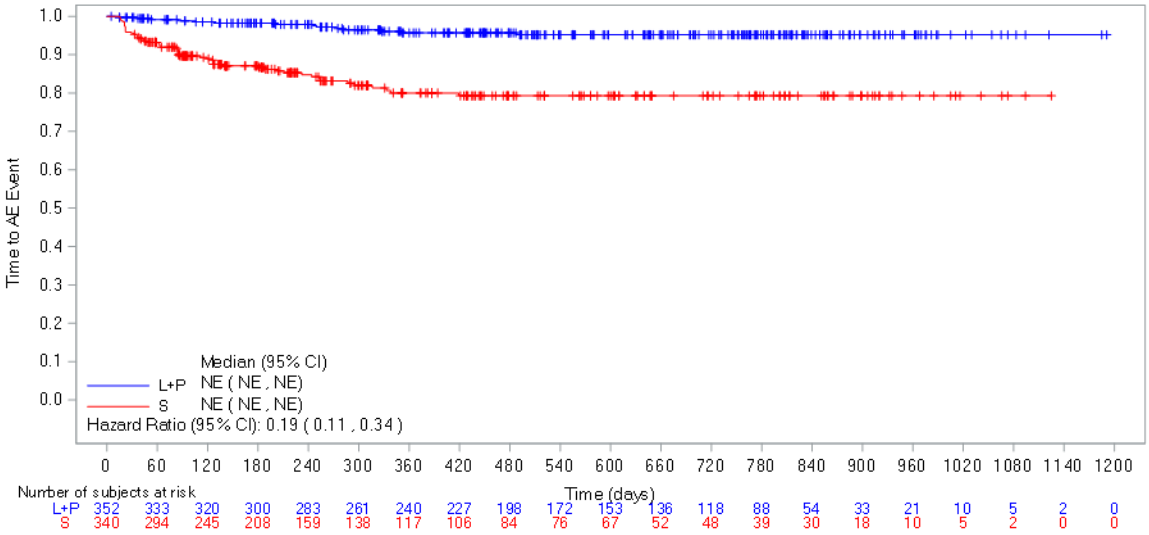

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

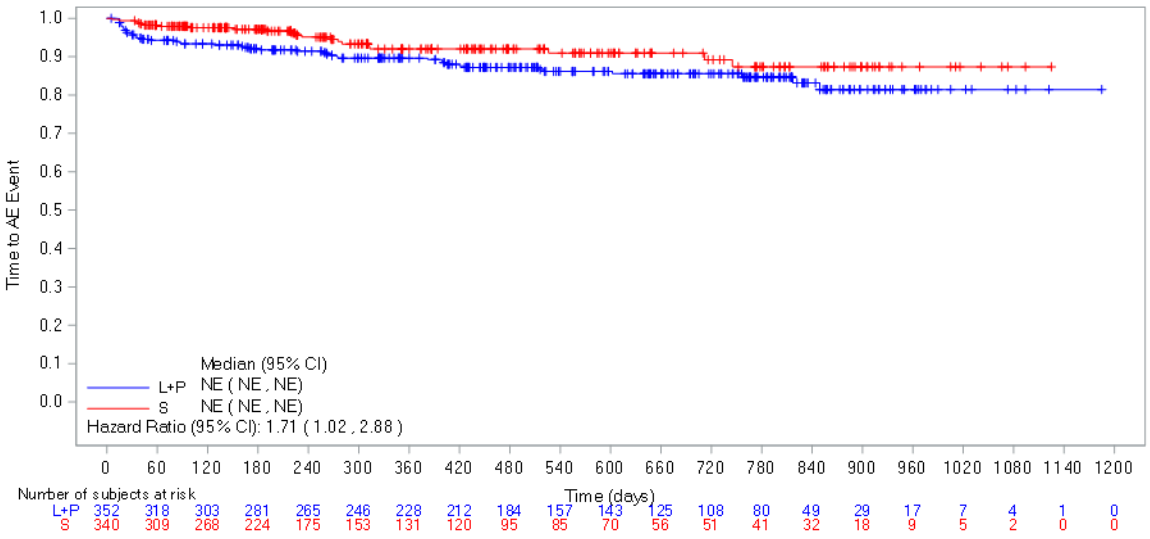

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

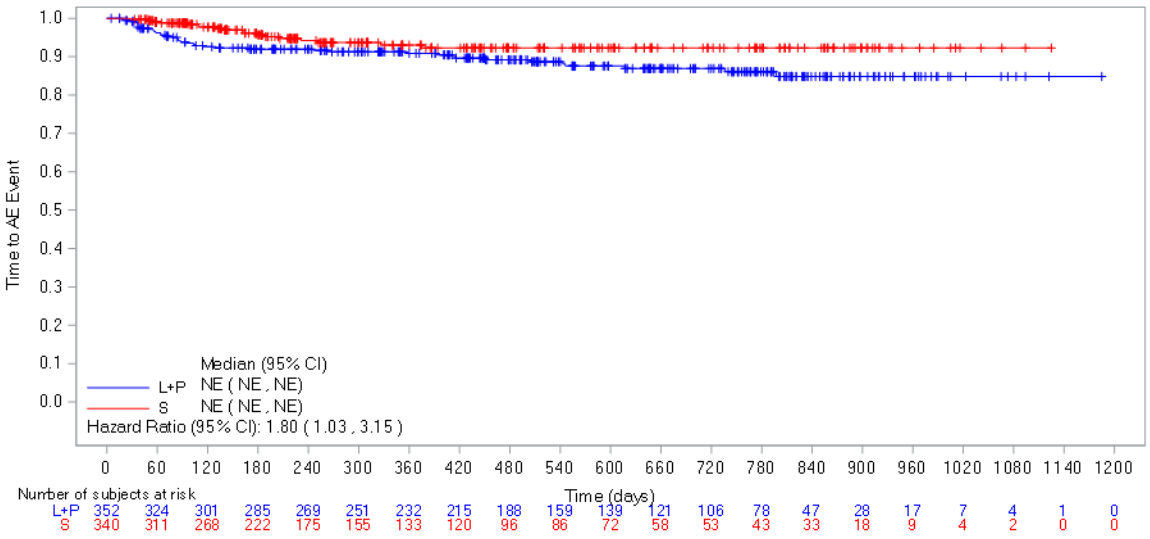

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

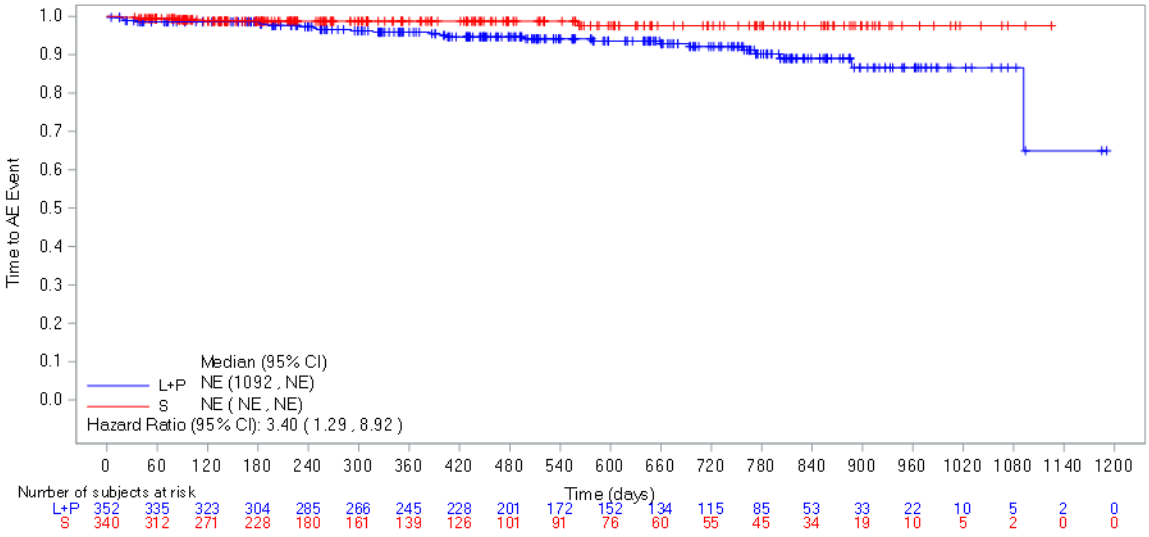

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Alaninaminotransferase erhöht	15/352 (4,3)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	1,37 [0,58; 3,26]
Hyperkaliämie	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	1,26 [0,49; 3,23]
Hypertonie	97/352 (27,6)	NE [NE; NE]	64/340 (18,8)	NE [NE; NE]	1,36 [0,99; 1,87]

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Hypertriglyzeridämie	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	22/340 (6,5)	NE [NE; NE]	0,56 [0,30; 1,06]
Hyponatriämie	17/352 (4,8)	NE [NE; NE]	17/340 (5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,41; 1,60]
Lipase erhöht	45/352 (12,8)	NE [NE; NE]	30/340 (8,8)	NE [NE; NE]	1,30 [0,81; 2,06]
Neutropenie	2/352 (0,6)	NE [NE; NE]	20/340 (5,9)	NE [NE; NE]	0,08 [0,02; 0,34]
Neutrophilenzahl erniedrigt	6/352 (1,7)	NE [NE; NE]	19/340 (5,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,10; 0,62]
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	14/352 (4)	NE [NE; NE]	13/340 (3,8)	NE [NE; NE]	0,84 [0,39; 1,79]
Thrombozytenzahl vermindert	4/352 (1,1)	NE [NE; NE]	21/340 (6,2)	NE [NE; NE]	0,17 [0,06; 0,50]
Proteinurie	27/352 (7,7)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	2,20 [1,06; 4,56]
Amylase erhöht	32/352 (9,1)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	2,79 [1,37; 5,68]
Ausschlag	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	2/340 (0,6)	NE [NE; NE]	5,99 [1,35; 26,58]
Thrombozytopenie	2/352 (0,6)	NE [NE; NE]	19/340 (5,6)	NE [NE; NE]	0,09 [0,02; 0,37]
Erbrechen	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	1,73 [0,60; 4,96]
Gewicht erniedrigt	28/352 (8)	NE [NE; NE]	1/340 (0,3)	NE [NE; NE]	17,63 [2,40; 129,72]
Anämie	7/352 (2)	NE [NE; NE]	18/340 (5,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,12; 0,69]
Aspartataminotransferase erhöht	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,74 [0,76; 9,92]
Asthenie	19/352 (5,4)	NE [NE; NE]	15/340 (4,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,49; 1,89]
Appetit vermindert	14/352 (4)	NE [NE; NE]	5/340 (1,5)	NE [NE; NE]	2,12 [0,76; 5,92]
Diarrhoe	34/352 (9,7)	NE [NE; NE]	18/340 (5,3)	NE [NE; NE]	1,41 [0,79; 2,50]
Elektrokardiogramm QT verlängert	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	1,73 [0,54; 5,55]

PT	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Ereignisse/N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median[a] (Tage) [95 %-KI]	HR[b] [95 %-KI]
Datenschnitt 28.08.2020					
Ermüdung	15/352 (4,3)	NE [NE; NE]	15/340 (4,4)	NE [NE; NE]	0,79 [0,39; 1,63]

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

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die PT „Neutropenie“ (HR 0,08; 95 %-KI [0,02; 0,34]), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR 0,25; 95 %-KI [0,10; 0,62]), „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR 0,17; 95 %-KI [0,06; 0,50]), „Thrombozytopenie“ (HR 0,09; 95 %-KI [0,02; 0,37]) und „Anämie“ (HR 0,29; 95 %-KI [0,12; 0,69]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die PT „Proteinurie“ (HR 2,20; 95 %-KI [1,06; 4,56]), „Amylase erhöht“ (HR 2,79; 95 %-KI [1,37; 5,68]), „Ausschlag“ (HR 5,99; 95 %-KI [1,35; 26,58]) und „Gewicht erniedrigt“ (HR 17,63; 95 %-KI [2,40; 129,72]). Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-56).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ist in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

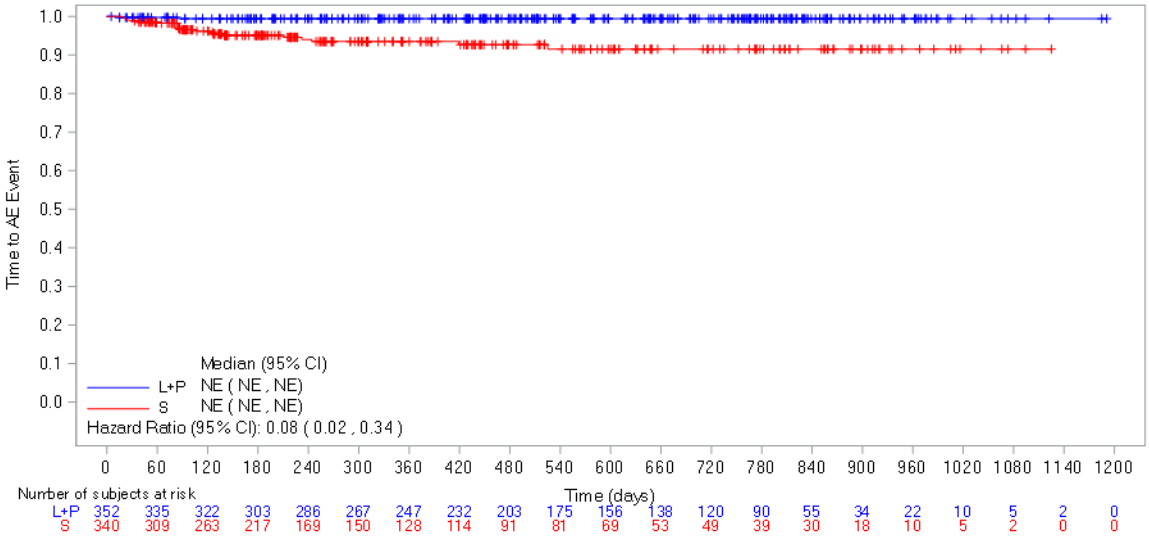

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

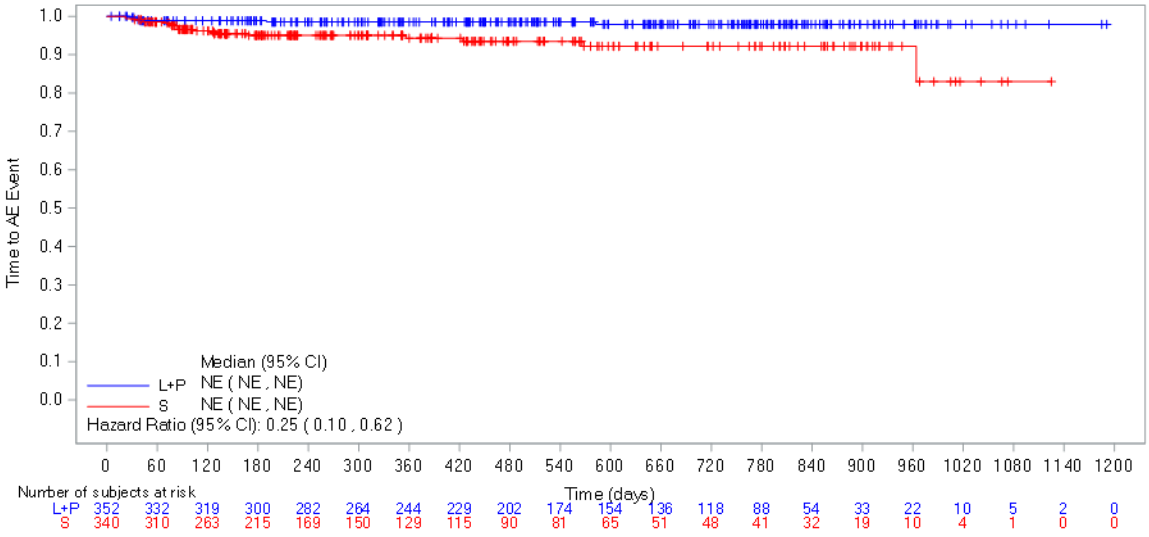

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

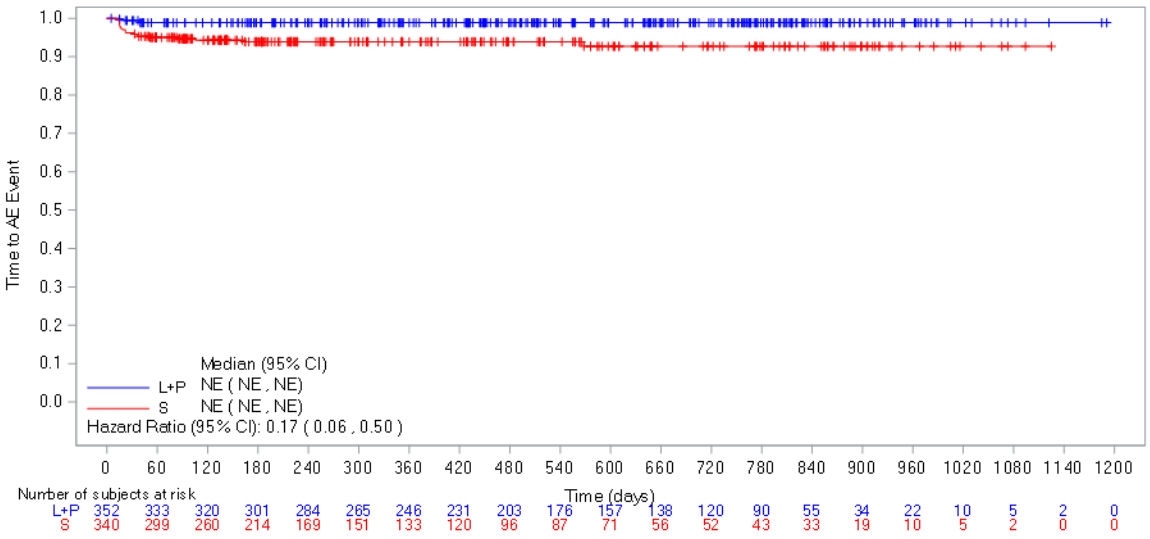

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

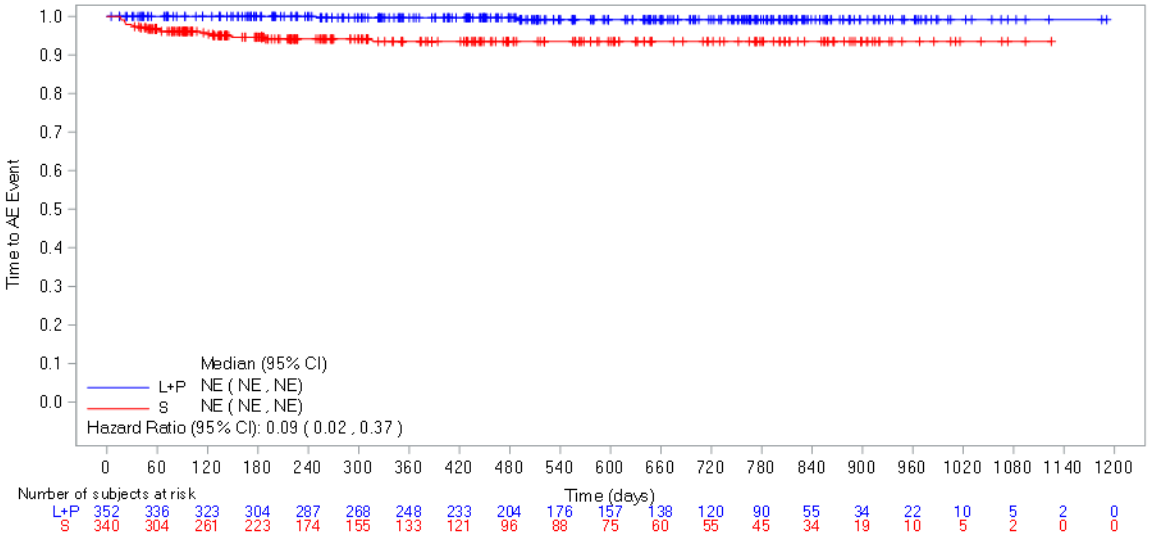

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

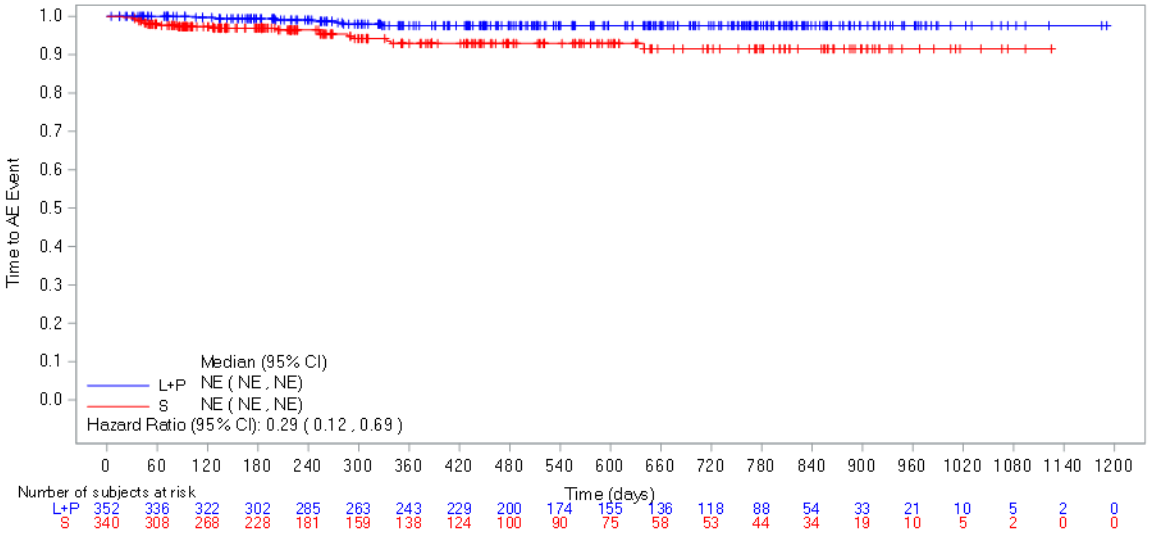

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

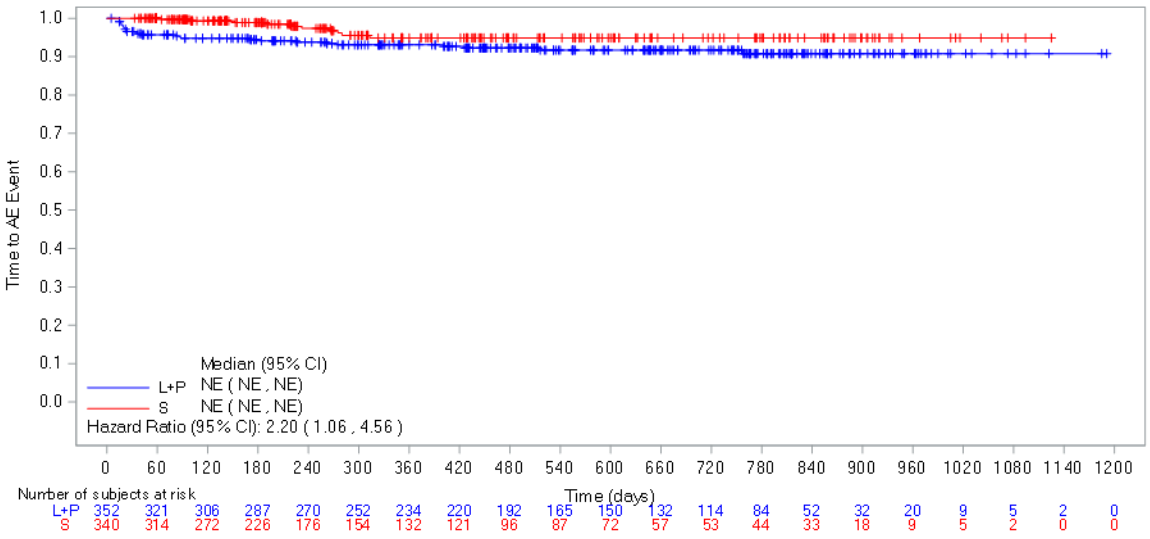

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

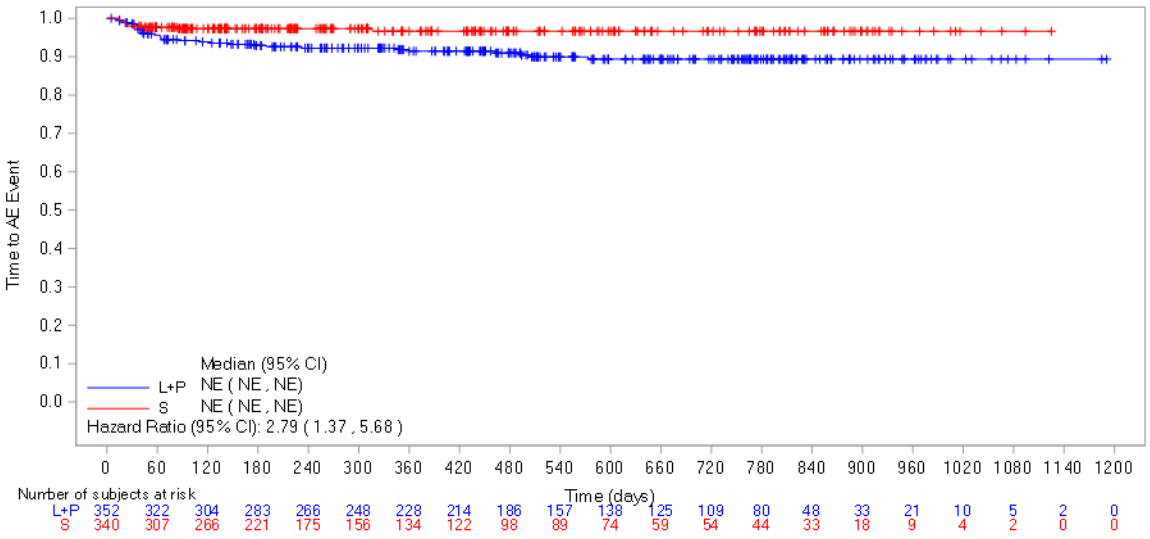

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

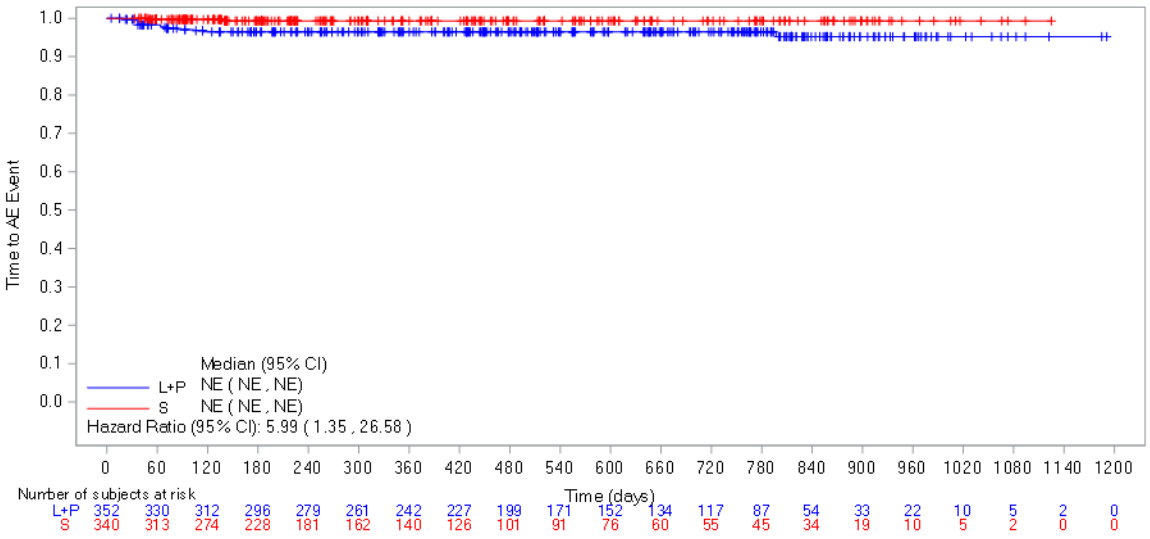

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

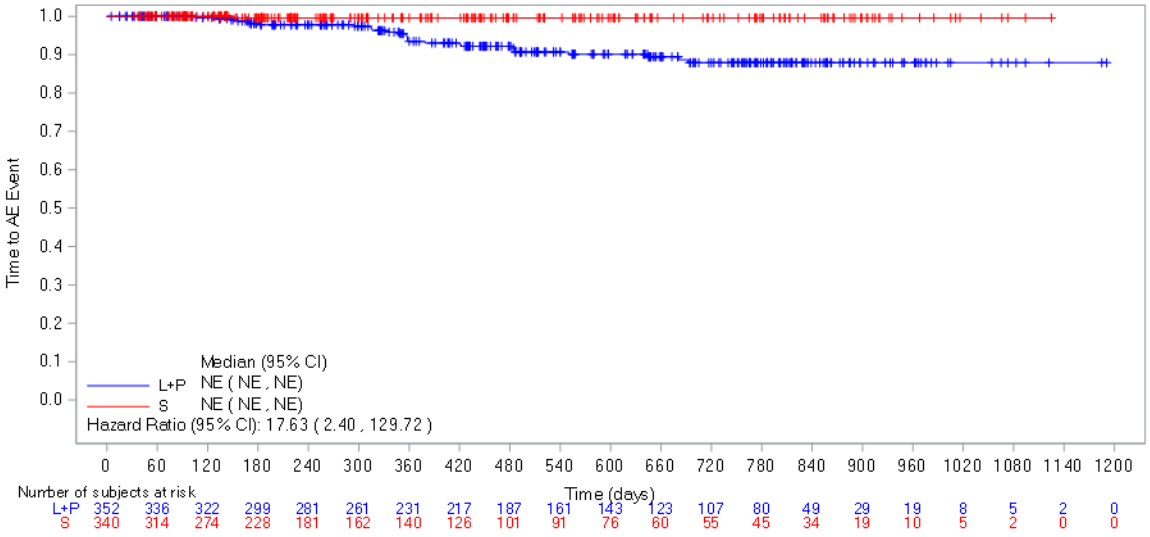

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/352 (0,9)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	0,24 [0,07; 0,88]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14/352 (4)	NE [NE; NE]	8/340 (2,4)	NE [NE; NE]	1,31 [0,55; 3,14]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte	9/352 (2,6)	NE [NE; NE]	12/340 (3,5)	NE [NE; NE]	0,55 [0,23; 1,32]

SOC	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Erkrankungen des Nervensystems	23/352 (6,5)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	1,70 [0,82; 3,50]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20/352 (5,7)	NE [NE; NE]	11/340 (3,2)	NE [NE; NE]	1,36 [0,65; 2,85]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30/352 (8,5)	NE [NE; NE]	13/340 (3,8)	NE [NE; NE]	1,67 [0,87; 3,21]
Gefäßerkrankungen	13/352 (3,7)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	1,43 [0,57; 3,62]
Herzerkrankungen	23/352 (6,5)	NE [1092; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	3,74 [1,29; 10,86]
Endokrine Erkrankungen	11/352 (3,1)	NE [NE; NE]	1/340 (0,3)	NE [NE; NE]	8,36 [1,08; 64,89]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45/352 (12,8)	NE [NE; NE]	22/340 (6,5)	NE [NE; NE]	1,54 [0,92; 2,57]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14/352 (4)	NE [NE; NE]	20/340 (5,9)	NE [NE; NE]	0,55 [0,28; 1,09]
Leber- und Gallenerkrankungen	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	3,11 [0,87; 11,10]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39/352 (11,1)	NE [NE; NE]	22/340 (6,5)	NE [NE; NE]	1,32 [0,78; 2,23]
Untersuchungen	14/352 (4)	NE [NE; NE]	7/340 (2,1)	NE [NE; NE]	1,65 [0,66; 4,12]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/352 (4)	NE [NE; NE]	10/340 (2,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,49; 2,52]

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

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR 0,24; 95 %-KI [0,07; 0,88]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 3,74; 95 %-KI [1,29; 10,86]) und „Endokrine Erkrankungen“ (HR 8,36; 95 %-KI [1,08; 64,89]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie. Für die übrigen SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar (Tabelle 4-57).

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

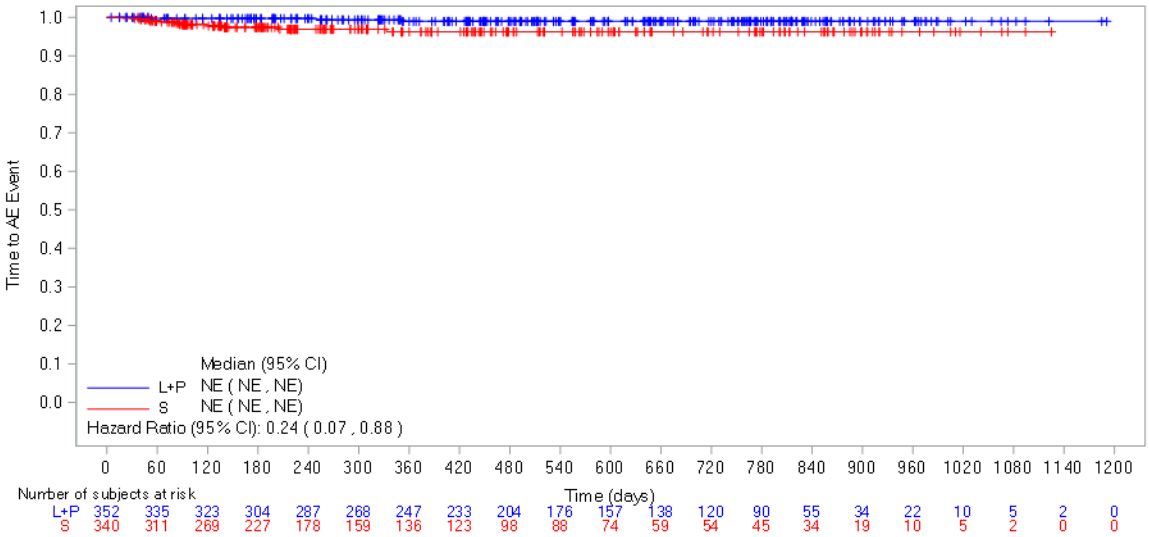

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

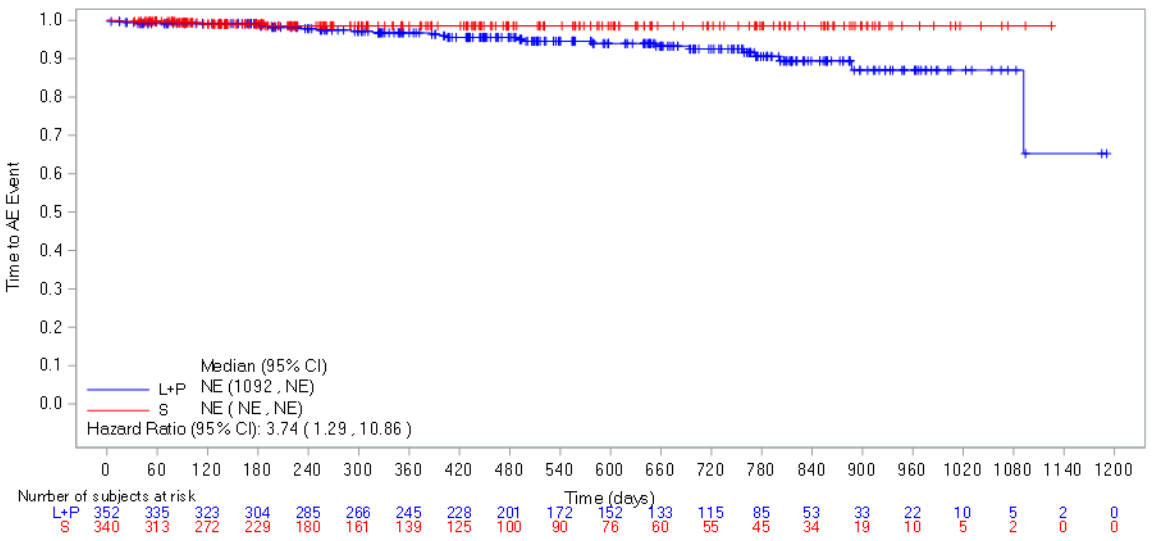

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

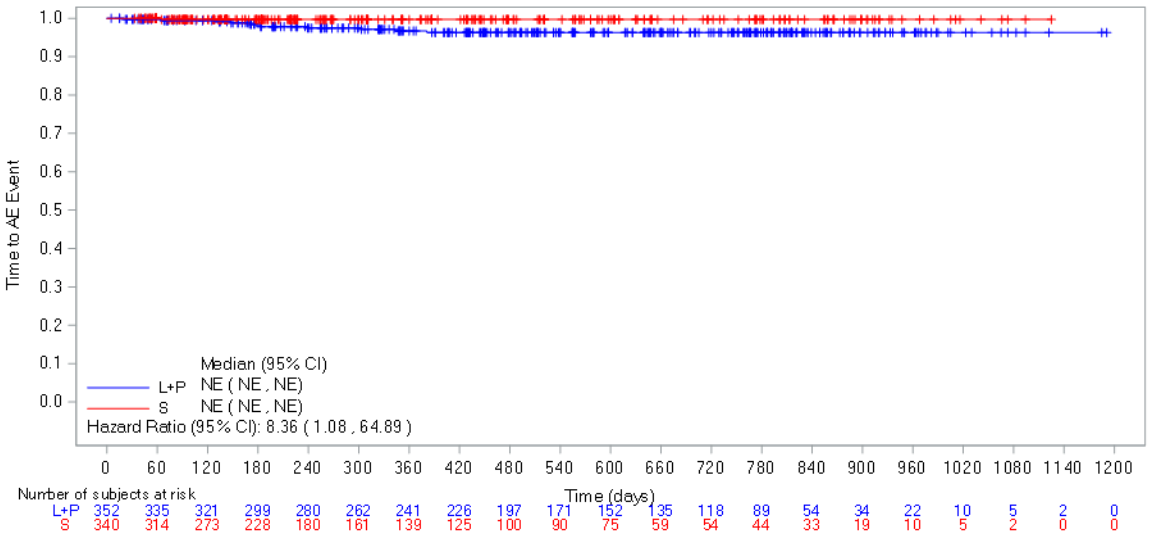

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

PT	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Diarrhoe	12/352 (3,4)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	2,15 [0,69; 6,70]
Erbrechen	10/352 (2,8)	NE [NE; NE]	3/340 (0,9)	NE [NE; NE]	2,40 [0,65; 8,81]

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

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse der SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergaben sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, oder die Unterschiede waren nicht berechenbar.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
UE, das zum Therapieabbruch führte	131 (37,2)	49 (14,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	18 (5,1)	3 (0,9)
Akutes Koronarsyndrom	2 (0,6)	0 (0,0)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Akuter Myokardinfarkt	5 (1,4)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,3)	0 (0,0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	1 (0,3)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	4 (1,1)	1 (0,3)
Myokarditis	2 (0,6)	0 (0,0)
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,3)	0 (0,0)
Vertigo	1 (0,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (0,9)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,6)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,3)
Augenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Retinaler Gefäßverschluss	1 (0,3)	0 (0,0)
Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (4,8)	9 (2,6)
Kolitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhoe	8 (2,3)	1 (0,3)
Eosinophile Gastritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Glossitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (0,3)	3 (0,9)
Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Dünndarmblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Stomatitis	1 (0,3)	2 (0,6)
Erbrechen	0 (0,0)	2 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,1)	8 (2,4)
Asthenie	1 (0,3)	3 (0,9)
Tod	0 (0,0)	1 (0,3)
Ermüdung	1 (0,3)	3 (0,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	0 (0,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Fieber	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertransaminasämie	2 (0,6)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,3)	3 (0,9)
Zystitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Virale Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Klebsiella-Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektion lokalisiert	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	1 (0,3)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0,0)
Subdiaphragmatischer Abszess	0 (0,0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (0,3)
Arterienverletzung	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	17 (4,8)	5 (1,5)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (1,1)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,9)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (0,9)	1 (0,3)
Triglyzeride im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Auswurffraktion verkleinert	0 (0,0)	1 (0,3)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,3)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Lipase erhöht	2 (0,6)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	1 (0,3)
Transaminasen erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2 (0,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,1)	2 (0,6)
Appetit vermindert	1 (0,3)	1 (0,3)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Aversion gegen Essen	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperkaliämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperlipasämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertriglyzeridämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,7)	0 (0,0)
Arthralgie	2 (0,6)	0 (0,0)
Arthritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pathologische Fraktur	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,1)	6 (1,8)
Krebsschmerzen	2 (0,6)	0 (0,0)
Chronische myeloische Leukämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Maligner Aszites	1 (0,3)	0 (0,0)
Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0,0)	3 (0,9)
Maligner Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumorblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Tumorthrombose	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,8)	5 (1,5)
Zerebrale Ischämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0,0)
Kognitive Störung	1 (0,3)	0 (0,0)
Demenz	1 (0,3)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	0 (0,0)	1 (0,3)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,3)
Myastheniesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Nichtinfektiöse Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Lähmung des Nervus laryngeus recurrens	0 (0,0)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Präsynkope	1 (0,3)	0 (0,0)
Rückenmarkskompression	1 (0,3)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Synkope	0 (0,0)	1 (0,3)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,6)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	0 (0,0)
Delirium	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämophobie	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (4,8)	3 (0,9)
Akute Nierenschädigung	4 (1,1)	3 (0,9)
Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Proteinurie	6 (1,7)	0 (0,0)
Nierenversagen	4 (1,1)	0 (0,0)
Nierenblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,7)	3 (0,9)
Dyspnoe	1 (0,3)	1 (0,3)
Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Lungeninfiltration	1 (0,3)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	10 (2,8)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (4,3)	2 (0,6)
Dermatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	1 (0,3)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Trockene Haut	1 (0,3)	0 (0,0)
Erythem multiforme	1 (0,3)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,3)	1 (0,3)
Pyoderma gangrenosum	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	7 (2,0)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	1 (0,3)	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	1 (0,3)	0 (0,0)
Hautulkus	1 (0,3)	1 (0,3)
Epidermolysis acuta toxica	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	6 (1,7)	1 (0,3)
Aneurysma rupturiert	1 (0,3)	0 (0,0)
Aortendissektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Aortenstenose	1 (0,3)	0 (0,0)

SOC[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertensive Krise	2 (0,6)	0 (0,0)
Thrombose einer peripheren Arterie	0 (0,0)	1 (0,3)
a: Patienten mit zwei oder mehr UE mit demselben PT oder der derselben SOC werden für den betreffenden PT oder der betreffenden SOC nur einmal gezählt. N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis Eisai Inc. 2021a		

Der Anteil der Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch von Lenvatinib oder Pembrolizumab führte, lag bei 131 Patienten (37,2 %) unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 49 Patienten (14,4 %) unter Sunitinib-Monotherapie. Mit Ausnahme des PT „Pneumonitis“ trat kein UE, das zum Therapieabbruch von Lenvatinib oder Pembrolizumab führte, bei zehn oder mehr als zehn Patienten in den beiden Studienarmen auf (Tabelle 4-59). Der Anteil an Patienten, welche auf Grund eines UE die Studienmedikation vollständig abgesetzt haben, war in beiden Armen (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab: 13.4%; Sunitinib: 14.4%) vergleichbar.

Die Anzahl der Patienten mit einen UE nach SOC und PT, differenziert nach CTCAE-Schweregraden kann dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) entnommen werden (Eisai Inc. 2021b).

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten CSE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Schweres CSE[c]	188/352 (53,4)	427 [342; 631]	118/340 (34,7)	NE [561; NE]	1,45 [1,15; 1,82]
Schwerwiegendes CSE	70/352 (19,9)	1092 [1092; NE]	32/340 (9,4)	NE [NE; NE]	1,70 [1,12; 2,59]

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

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

C: Schweres CSE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CSE: Clinically Significant Events (klinisch signifikante Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse zeigte sich für die Kategorie schweres CSE (HR 1,45; 95 %-KI [1,15; 1,82]) und schwerwiegendes CSE (HR 1,70; 95 %-KI [1,12; 2,59]) ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib in Monotherapie (Tabelle 4-60).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

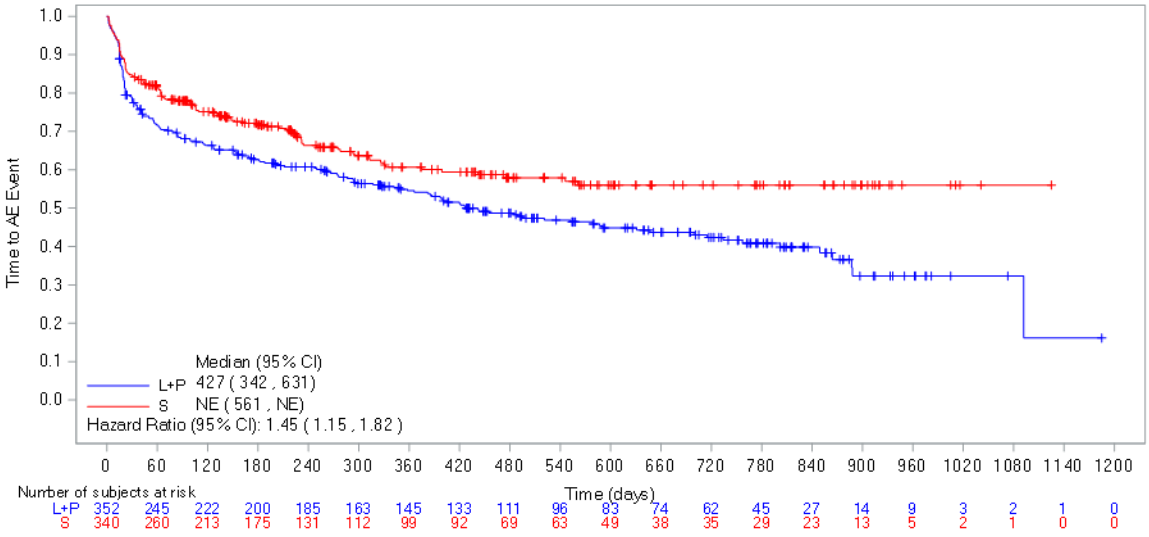

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

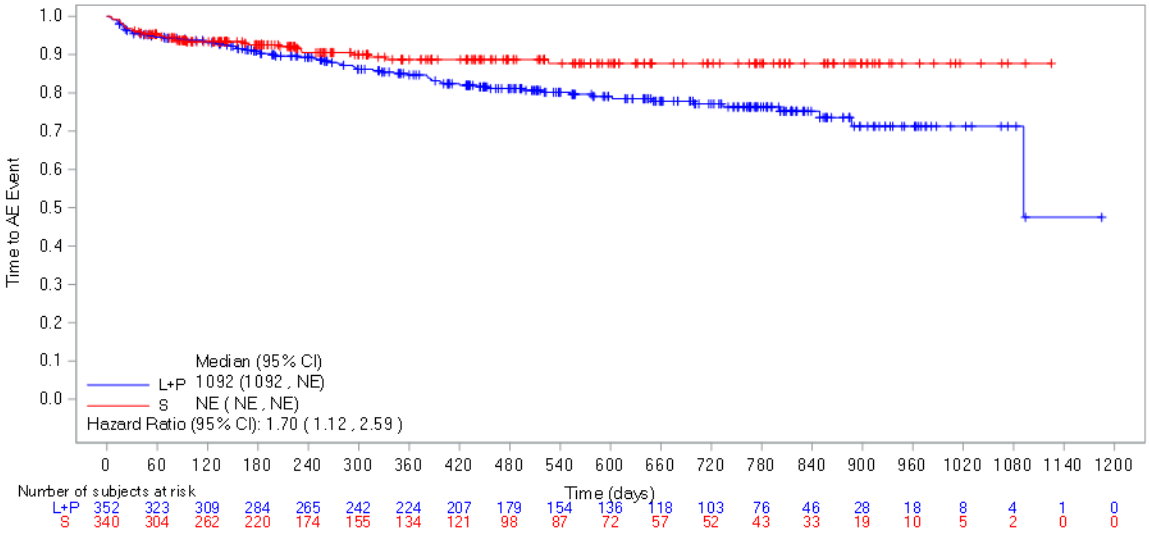

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren CSE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Arterielle thromboembolische Ereignisse	13 (3,7)	2 (0,6)
Akuter Myokardinfarkt	6 (1,7)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	6 (1,7)	1 (0,3)
Paraparese	0 (0,0)	1 (0,3)
Kardiale Dysfunktion	6 (1,7)	4 (1,2)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	2 (0,6)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Auswurffraktion verkleinert	0 (0,0)	1 (0,3)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	1 (0,3)	1 (0,3)
Stress-Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Fistelbildung	0 (0,0)	1 (0,3)
Analfistel	0 (0,0)	1 (0,3)
Gastrointestinale Perforation	4 (1,1)	1 (0,3)
Analabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Kolonabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Divertikelperforation	0 (0,0)	1 (0,3)
Ulkus duodeni mit Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Blutung	18 (5,1)	13 (3,8)
Aneurysma rupturiert	1 (0,3)	0 (0,0)
Anämie durch Blutverlust	0 (0,0)	1 (0,3)
Magenblutung	2 (0,6)	0 (0,0)
Hämatemesis	2 (0,6)	1 (0,3)
Hämaturie	0 (0,0)	4 (1,2)
Hämoptö	2 (0,6)	0 (0,0)
Harnwegsblutung	1 (0,3)	0 (0,0)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Hämothorax	1 (0,3)	1 (0,3)
Intraabdominalblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Mallory-Weiß Syndrom	0 (0,0)	1 (0,3)
Meläna	0 (0,0)	2 (0,6)
Rektalblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Nierenblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Dünndarmblutung	1 (0,3)	1 (0,3)
Subarachnoidalblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	1 (0,3)	0 (0,0)
Tumorblutung	2 (0,6)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,3)	1 (0,3)
Hepatotoxizität	35 (9,9)	18 (5,3)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,3)	8 (2,4)
Aszites	0 (0,0)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (3,1)	3 (0,9)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	4 (1,1)	2 (0,6)
Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4 (1,1)	2 (0,6)
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	1 (0,3)
Lebertoxizität	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypertransaminasämie	2 (0,6)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,1)	0 (0,0)
International normalised ratio erhöht	2 (0,6)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	2 (0,6)	0 (0,0)
Prothrombinzeit verlängert	1 (0,3)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	3 (0,9)	1 (0,3)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Hypertonie	101 (28,7)	66 (19,4)
Blutdruck erhöht	3 (0,9)	2 (0,6)
Hypertonie	97 (27,6)	64 (18,8)
Hypertensive Krise	2 (0,6)	0 (0,0)
Hypokalzämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypokalzämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypothyreose	5 (1,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	5 (1,4)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	14 (4,0)	13 (3,8)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	14 (4,0)	13 (3,8)
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	2 (0,6)	0 (0,0)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	2 (0,6)	0 (0,0)
Proteinurie	27 (7,7)	10 (2,9)
Nephrotisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Proteinurie	27 (7,7)	10 (2,9)
Renale Ereignisse	20 (5,7)	8 (2,4)
Akute Nierenschädigung	8 (2,3)	5 (1,5)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (1,1)	2 (0,6)
Blutharnstoff erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Renale Kreatininclearance vermindert	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephritis	3 (0,9)	0 (0,0)
Oligurie	0 (0,0)	1 (0,3)
Nierenversagen	5 (1,4)	1 (0,3)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0,0)
QT-Verlängerung	10 (2,8)	4 (1,2)
Elektrokardiogramm QT verlängert	10 (2,8)	4 (1,2)

a: CSE / PT ohne Ereignis werden nicht gelistet.

CSE: Clinically Significant Events (klinisch signifikante Ereignisse); N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSE nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Arterielle thromboembolische Ereignisse	16 (4,5)	2 (0,6)
Akuter Myokardinfarkt	5 (1,4)	0 (0,0)
Zerebrale Ischämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	2 (0,6)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	6 (1,7)	1 (0,3)
Paraparese	0 (0,0)	1 (0,3)
Transitorische ischämische Attacke	2 (0,6)	0 (0,0)
Kardiale Dysfunktion	4 (1,1)	3 (0,9)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Auswurffraktion verkleinert	0 (0,0)	2 (0,6)
Stress-Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Fistelbildung	0 (0,0)	1 (0,3)
Analfistel	0 (0,0)	1 (0,3)
Gastrointestinale Perforation	4 (1,1)	1 (0,3)
Analabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Kolonabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Divertikelperforation	0 (0,0)	1 (0,3)
Ulkus duodeni mit Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Blutung	17 (4,8)	12 (3,5)
Aneurysma rupturiert	1 (0,3)	0 (0,0)
Anämie durch Blutverlust	0 (0,0)	1 (0,3)
Magenblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämatemesis	2 (0,6)	1 (0,3)
Hämaturie	0 (0,0)	4 (1,2)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Hämoptö	1 (0,3)	0 (0,0)
Harnwegsblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hämothorax	1 (0,3)	1 (0,3)
Intraabdominalblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Mallory-Weiß Syndrom	0 (0,0)	1 (0,3)
Meläna	0 (0,0)	1 (0,3)
Nierenblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Retroperitoneale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Dünndarmblutung	1 (0,3)	1 (0,3)
Subarachnoidalblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	1 (0,3)	0 (0,0)
Tumorblutung	2 (0,6)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,3)	1 (0,3)
Hepatotoxizität	11 (3,1)	5 (1,5)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Aszites	0 (0,0)	2 (0,6)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,3)	2 (0,6)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	2 (0,6)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,1)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	9 (2,6)	2 (0,6)
Hypertonie	8 (2,3)	2 (0,6)
Hypertensive Krise	1 (0,3)	0 (0,0)

CSE[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Hypokalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypokalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,9)	1 (0,3)
Hypothyreose	3 (0,9)	0 (0,0)
Sekundäre Hypothyreose	0 (0,0)	1 (0,3)
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	2 (0,6)	1 (0,3)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	2 (0,6)	1 (0,3)
Proteinurie	1 (0,3)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,3)	0 (0,0)
Renale Ereignisse	15 (4,3)	9 (2,6)
Akute Nierenschädigung	8 (2,3)	5 (1,5)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0 (0,0)	1 (0,3)
Nephritis	3 (0,9)	0 (0,0)
Oligurie	0 (0,0)	1 (0,3)
Nierenversagen	4 (1,1)	2 (0,6)

a: CSE / PT ohne Ereignis werden nicht gelistet.
CSE: Clinically Significant Events (klinisch signifikante Ereignisse); N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten AEOSI aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	Ereignisse/N (%)	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**Ereignisse /N (%)**	**Median[a] (Tage) [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]**
Datenschnitt 28.08.2020					
Schweres AEOSI[c]	52/352 (14,8)	NE [NE; NE]	4/340 (1,2)	NE [NE; NE]	11,18 [4,04; 30,96]
Schwerwiegendes AEOSI	44/352 (12,5)	NE [NE; NE]	1/340 (0,3)	NE [NE; NE]	35,33 [4,87; 256,57]

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

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

c: Schweres AEOSI entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Eisai Inc. 2021a

Für die Time-To-Event-Analyse zeigten sich für die Kategorien schweres AEOSI und schwerwiegendes AEOSI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-63).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

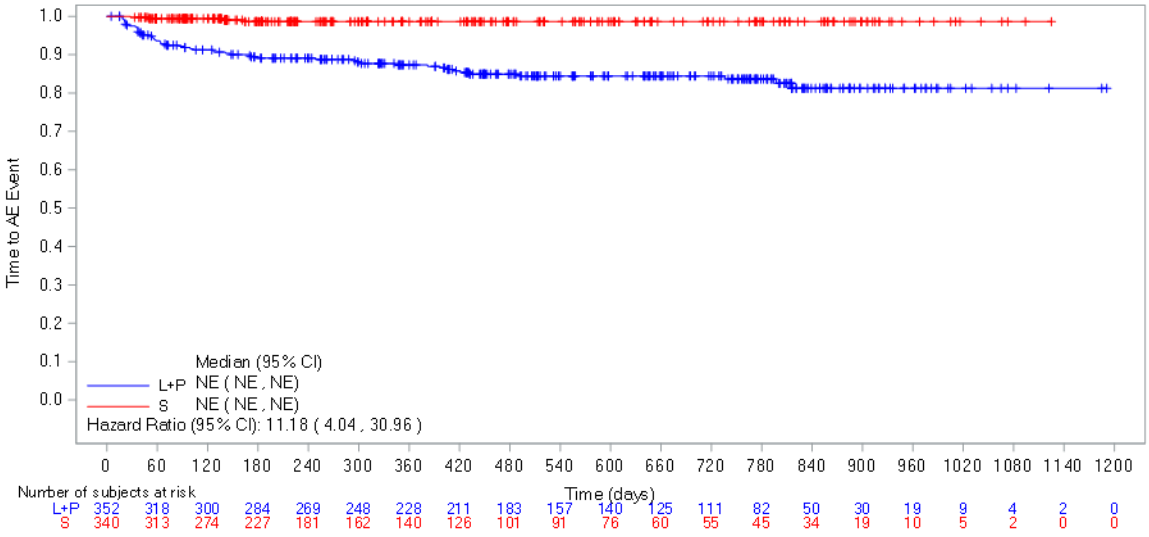

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

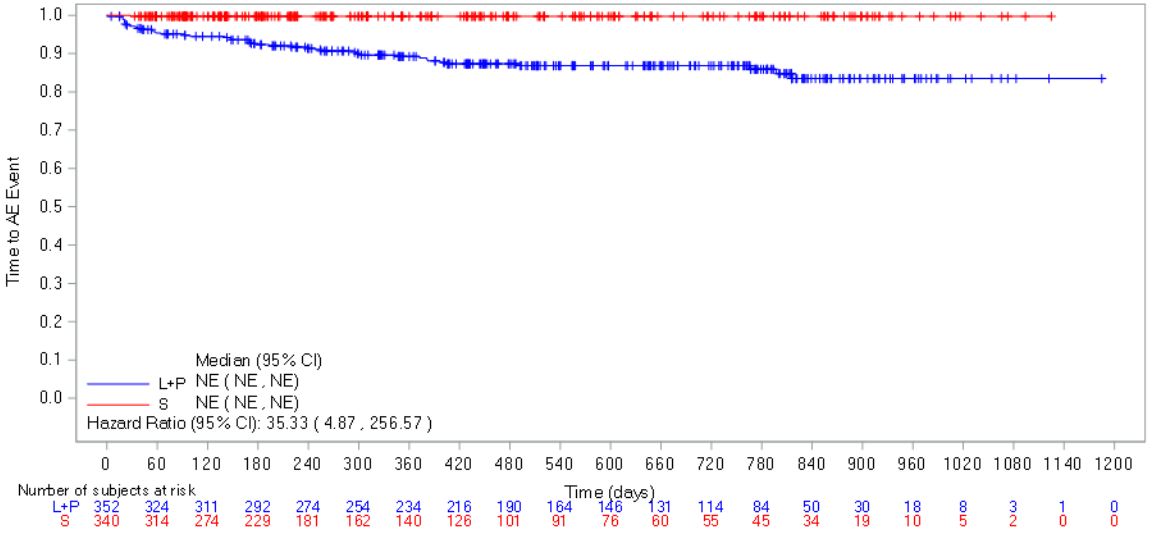

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

AEOSI[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,1)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,1)	0 (0,0)
Kolitis	4 (1,1)	0 (0,0)
Kolitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nichtinfektiöse Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	5 (1,4)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,1)	0 (0,0)
Hypophysitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	5 (1,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	5 (1,4)	0 (0,0)
Infusionsreaktionen	1 (0,3)	0 (0,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myastheniesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myokarditis	3 (0,9)	0 (0,0)
Myokarditis	3 (0,9)	0 (0,0)
Myositis	2 (0,6)	0 (0,0)
Immunvermittelte Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephritis	4 (1,1)	0 (0,0)
Nephritis	3 (0,9)	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	6 (1,7)	1 (0,3)

AEOSI[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	5 (1,4)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumonitis	7 (2,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	7 (2,0)	0 (0,0)
Schwere Hautreaktionen	18 (5,1)	3 (0,9)
Erythema multiforme	1 (0,3)	0 (0,0)
Pruritus	1 (0,3)	1 (0,3)
Ausschlag	13 (3,7)	2 (0,6)
Ausschlag makulo-papulös	4 (1,1)	0 (0,0)
Epidermolysis acuta toxica	1 (0,3)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Typ-1-Diabetes mellitus	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit	1 (0,3)	0 (0,0)
a: AEOSI / PT ohne Ereignis werden nicht gelistet. AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); N: Anzahl der Patienten Eisai Inc. 2021a		

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI nach Kategorie und PT aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

AEOSI[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Nebenniereninsuffizienz	7 (2,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	7 (2,0)	0 (0,0)
Kolitis	4 (1,1)	0 (0,0)
Kolitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)

AEOSI[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Enzephalitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nichtinfektiöse Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	6 (1,7)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,1)	0 (0,0)
Hypophysitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,9)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,9)	0 (0,0)
Infusionsreaktionen	1 (0,3)	0 (0,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myastheniesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myokarditis	2 (0,6)	0 (0,0)
Myokarditis	2 (0,6)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephritis	3 (0,9)	0 (0,0)
Nephritis	3 (0,9)	0 (0,0)
Pankreatitis	7 (2,0)	1 (0,3)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	6 (1,7)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumonitis	9 (2,6)	0 (0,0)
Pneumonitis	9 (2,6)	0 (0,0)
Schwere Hautreaktionen	4 (1,1)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,3)	0 (0,0)

AEOSI[a] PT[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Sunitinib**
	N=352 **Ereignisse (%)**	**N=340** **Ereignisse (%)**
Datenschnitt 28.08.2020		
Epidermolysis acuta toxica	1 (0,3)	0 (0,0)
Typ-1-Diabetes mellitus	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit	1 (0,3)	0 (0,0)

a: AEOSI / PT ohne Ereignis werden nicht gelistet.
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
Eisai Inc. 2021a

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 0. [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.

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
OS					
307	●	●	●	●	○
PFS anhand IIR					
307	●	●	●	●	○
FKSI-DRS Gesamtscore					
307	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik					
307	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS					
307	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus					
307	○	○	○	○	○
UE					
307	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT					
307	○	○	○	○	○
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3					
307	○	○	○	○	○
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, nach SOC und PT					
307	○	○	○	○	○
SUE					
307	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT					
307	○	○	○	○	○
UE, das zum Therapieabbruch führte					
307	○	○	○	○	○

●: Präspezifizierte Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

a: IMDC-Risikoscore 2 umfasst die für den Nachweis des Zusatznutzens vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a) und b) (siehe Abschnitt 4.2.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: Systemorganklasse(system organ class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie 307 und Subgruppenmerkmale

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
OS					
307	0,3084	0,8288	0,9152	**0,0112**	0,1208
PFS anhand IIR					
307	0,5460	0,1212	0,4988	0,2851	0,5588
FKSI-DRS Gesamtscore, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte					
307	0,5285	0,1064	0,1781	0,1055	0,1430
EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,7854	0,0797	0,1863	0,4213	0,7257
EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,5259	**0,0287**	0,3528	0,6606	0,4643
EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,2349	0,5504	0,8671	0,6705	0,9826
EORTC QLQ-C30 (Atemnot), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,6553	0,3061	0,5688	0,5629	0,4375
EORTC QLQ-C30 (Insomnie), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,8987	0,5167	0,9191	0,4230	0,3467
EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,7866	0,2301	0,4750	0,0574	0,8890
EORTC QLQ-C30 (Obstipation), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,8955	0,1348	0,1862	0,1055	0,3413
EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,0831	0,5416	**0,0425**	0,7442	0,5437
EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,6841	**0,0004**	0,2744	0,0531	**0,0308**
EQ-5D VAS, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm					

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
307	0,9546	0,1065	**0,0221**	0,3446	0,9610
EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,0851	0,5466	**0,0091**	0,5177	0,5437
EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,5751	0,2941	0,6462	0,7180	0,5710
EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,5873	0,7469	0,2135	0,3728	0,3859
EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,6082	0,0865	**0,0305**	0,8378	0,6642
EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,4407	0,7802	0,8743	0,8794	0,9059
EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte					
307	0,6697	0,5552	0,3620	0,0826	0,8897
FKSI-DRS Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8917
EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8414
EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3644
EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1773
EORTC QLQ-C30 (Atemnot), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6312
EORTC QLQ-C30 (Insomnie), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8956
EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3437
EORTC QLQ-C30 (Obstipation), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4975
EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4244

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4616
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1701
EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3244
EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1110
EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9471
EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6117
EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2976
EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität), Veränderung gegenüber Baseline[d]					
307	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7349
UE					
307	0,1639	0,4699	0,8659	0,4165	0,7992
UE, SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“					
307	0,1097	0,9121	0,1745	0,3933	0,2860
UE, SOC „Erkrankungen des Nervensystems“					
307	0,5856	0,5846	0,6767	0,7530	0,7457
UE, SOC „Augenerkrankungen“					
307	0,2000	0,2757	0,5269	0,5821	0,9025
UE, SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“					
307	0,0563	0,3080	0,9314	0,8352	0,5395
UE, SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“					
307	0,8111	0,6230	0,7433	0,7548	0,5569
UE, SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“					
307	0,7882	0,3756	**0,0015**	0,1736	0,1885
UE, SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“					
307	**0,0206**	0,5861	0,4287	0,6532	0,4439
UE, SOC „Gefäßerkrankungen“					
307	0,6844	0,4857	0,4999	0,4385	0,7142
UE, SOC „Endokrine Erkrankungen“					

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
307	0,3949	0,4348	0,6067	0,6262	0,3237
UE, PT „Anämie“					
307	0,0835	0,6833	0,4425	0,5113	0,5827
UE, PT „Hautverfärbung“					
307	a	a	a	a	a
UE, PT „Stomatitis“					
307	0,3100	0,5199	0,9388	0,6883	0,4583
UE, PT „Thrombozytopenie“					
307	0,6187	0,3111	0,3892	0,4311	0,2584
UE, PT „Leukozytenzahl erniedrigt“					
307	0,9153	0,3833	0,0610	0,9608	0,7836
UE, PT „Dysgeusie“					
307	0,6878	0,1551	0,6676	0,7106	0,4727
UE, PT „Dyspepsie“					
307	0,7655	0,3046	0,5191	**0,0407**	**0,0131**
UE, PT „Epistaxis“					
307	0,1060	0,2521	0,6383	0,5925	0,4617
UE, PT „Augenlidödem“					
307	a	a	a	a	a
UE, PT „Gesichtsödem“					
307	a	a	a	a	a
UE, PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“					
307	0,6541	0,7967	0,2592	0,3598	0,2404
UE, PT „Ageusie“					
307	0,9902	0,4649	0,2049	a	0,9542
UE, PT „Leukopenie“					
307	0,2940	0,2889	0,9466	0,9675	0,9905
UE, PT „Neutropenie“					
307	0,1504	0,7808	0,7656	0,9996	0,8983
UE, PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“					
307	0,2546	0,9595	0,2100	0,9820	0,8453
UE, PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“					
307	0,7966	0,7632	**0,0339**	0,5639	0,3597
UE, PT „Thrombozytenzahl vermindert“					
307	0,8892	0,2082	0,9513	0,9999	0,9734

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
UE, PT „Proteinurie“					
307	0,2099	0,5047	**0,0094**	0,7998	0,7008
UE, PT „Pruritus“					
307	0,2024	0,1150	0,7814	0,6979	0,5246
UE, PT „Ausschlag“					
307	**0,0106**	0,2940	0,6289	0,3060	0,9378
UE, PT „Ausschlag makulo-papulös“					
307	0,8258	0,9856	0,1561	0,9625	0,7916
UE, PT „Gewicht erniedrigt“					
307	0,0620	0,6839	0,0993	0,2437	0,3298
UE, PT „Arthralgie“					
307	0,3216	0,7304	0,3466	0,6953	0,4689
UE, PT „Abdominalschmerz“					
307	0,2430	0,8671	0,4660	0,8527	0,7328
UE, PT „Mundtrockenheit“					
307	0,3080	0,7720	0,7340	0,5416	0,3044
UE, PT „Dysphonie“					
307	**0,0081**	0,9268	0,8921	0,5487	0,7164
UE, PT „Hypercholesterinämie“					
307	0,3005	0,5809	0,8788	0,9628	0,9749
UE, PT „Hypertonie“					
307	0,8600	0,4994	0,6270	0,2602	0,4290
UE, PT „Hypothyreose“					
307	0,7674	0,3828	0,2653	0,6663	0,3660
UE, PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“					
307	0,5314	0,0724	0,4838	0,4219	0,2457
UE, PT „Myalgie“					
307	0,3374	0,2710	0,3189	0,7852	0,7800
UE, PT „Amylase erhöht“					
307	0,7975	0,6175	0,9814	0,2476	0,8066
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3					
307	0,5045	0,3942	0,9993	0,8115	0,6913
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“					
307	0,5905	0,7246	0,8808	0,2177	0,1239
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“					

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
307	1,0000	0,8753	0,1796	**0,0353**	**0,0109**
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“					
307	0,3045	**0,0083**	0,2770	0,3260	0,1243
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, SOC „Herzerkrankungen“					
307	0,4336	0,7935	0,9755	0,5724	0,3563
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Neutropenie“					
307	0,5477	0,9888	0,9904	0,9999	0,9905
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“					
307	0,5534	0,8019	**0,0465**	0,6180	0,3313
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Thrombozytenzahl vermindert“					
307	0,6826	0,1602	0,1913	0,8092	0,5058
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Thrombozytopenie“					
307	0,9918	0,8805	0,3690	0,9999	0,9907
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Anämie“					
307	0,5883	0,6010	0,9747	a	0,9073
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Proteinurie“					
307	0,7211	0,5016	0,1704	0,2517	0,1075
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Amylase erhöht“					
307	0,6370	0,9556	0,4740	0,4975	0,4183
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Ausschlag“					
307	a	a	a	a	0,9920
Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, PT „Gewicht erniedrigt“					
307	0,9881	0,9896	0,9883	0,9999	0,9880
SUE					
307	0,5706	0,8169	0,8725	0,3646	0,2327
SUE, SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“					
307	a	a	a	a	a
SUE, SOC „Herzerkrankungen“					
307	0,571	0,2475	0,5066	0,9998	0,9867
SUE, SOC „Endokrine Erkrankungen“					
307	a	a	a	a	a
UE, das zum Therapieabbruch führte					
307	0,7908	0,9855	0,8336	0,0938	0,7633
Statistisch signifikant (p < 0,05) Interaktionsterme sind als „fett“ gedruckt gekennzeichnet.					

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Altersgruppe (Jahre)**	**Region gemäß IxRS**	**IMDC-Risikoscore**	**IMDC-Risikoscore Gruppierung[a]**
a: Es sind in keiner Subgruppe mehr als zehn Ereignisse aufgetreten, daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht dargestellt. c: IMDC-Risikoscore Gruppierung umfasst die für den Nachweis des Zusatznutzens vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a) und b) (siehe Abschnitt 4.2.1) d: Da es sich hierbei um eine Sensitivitätsanalyse handelt, werden hier lediglich die Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ dargestellt. Die dazugehörigen Subgruppenanalysen, bzw. Analysen für die Einteilung in die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a) und b) finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.3. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; n.d.: nicht durchgeführt; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: Systemorganklasse(system organ class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Eisai Inc. 2021a					

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 307 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3084
Weiblich	21/100 (21,0)	NE [31,9; NE]	30/82 (36,6)	NE [23,9; NE]	0,54 [0,30; 0,94]	
Männlich	59/255 (23,1)	NE [33,6; NE]	71/275 (25,8)	NE [NE; NE]	0,70 [0,49; 0,99]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8288
< 65	41/194 (21,1)	NE [NE; NE]	57/225 (25,3)	NE [NE; NE]	0,63 [0,41; 0,95]	
≥ 65	39/161 (24,2)	NE [32,4; NE]	44/132 (33,3)	NE [30,6; NE]	0,61 [0,40; 0,95]	
Region gemäß IxRS						0,9152
Rest der Welt	34/157 (21,7)	NE [NE; NE]	44/158 (27,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,40; 0,99]	
Westeuropa und Nordamerika	46/198 (23,2)	NE [33,6; NE]	57/199 (28,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,46; 1,00]	
IMDC-Risikoscore						0,0112
Günstig	14/110 (12,7)	NE [33,6; NE]	15/124 (12,1)	NE [NE; NE]	1,15 [0,55; 2,40]	
Intermediär	56/210 (26,7)	NE [32,4; NE]	60/192 (31,2)	NE [NE; NE]	0,72 [0,50; 1,05]	
Ungünstig	10/33 (30,3)	NE [19,4; NE]	25/37 (67,6)	10,4 [4,2; 12,7]	0,30 [0,14; 0,64]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1208
Günstig	14/110 (12,7)	NE [33,6; NE]	15/124 (12,1)	NE [NE; NE]	1,15 [0,55; 2,40]	
Intermediär und ungünstig	66/243 (27,2)	NE [32,4; NE]	85/229 (37,1)	NE [30,7; NE]	0,58 [0,42; 0,80]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region ('Westeuropa und Nordamerika' vs. 'Rest der Welt') und MSKCC-Risikoscore ('Günstig' vs. 'Intermediär' vs. 'Ungünstig'), mit 'Behandlungsarm' als Kovariate ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit 'Behandlungsarm', Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem IMDC-Risikoscore (p=0,0112). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,66; 95 % KI [0,49; 0,88], vgl. Tabelle 4-20) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-68). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zum Subgruppenmerkmal „IMDC-Risikoscore“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

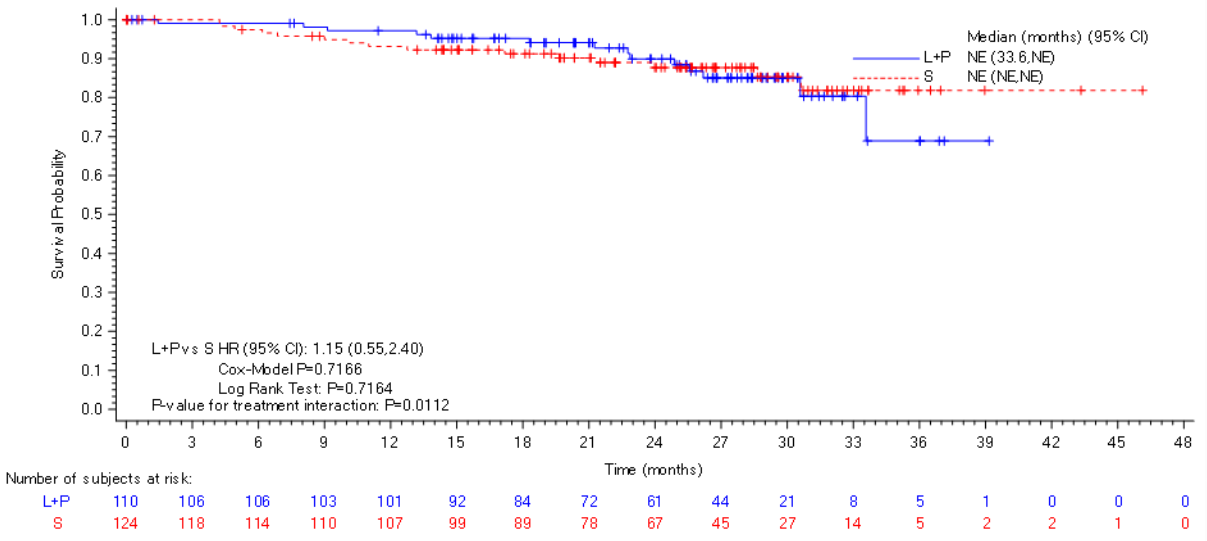

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

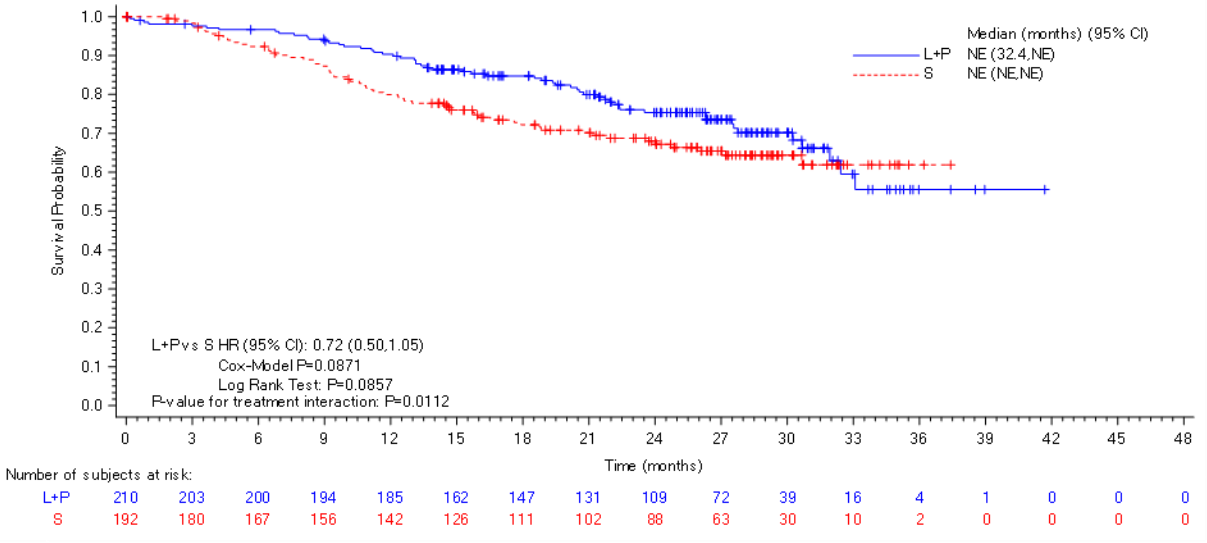

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

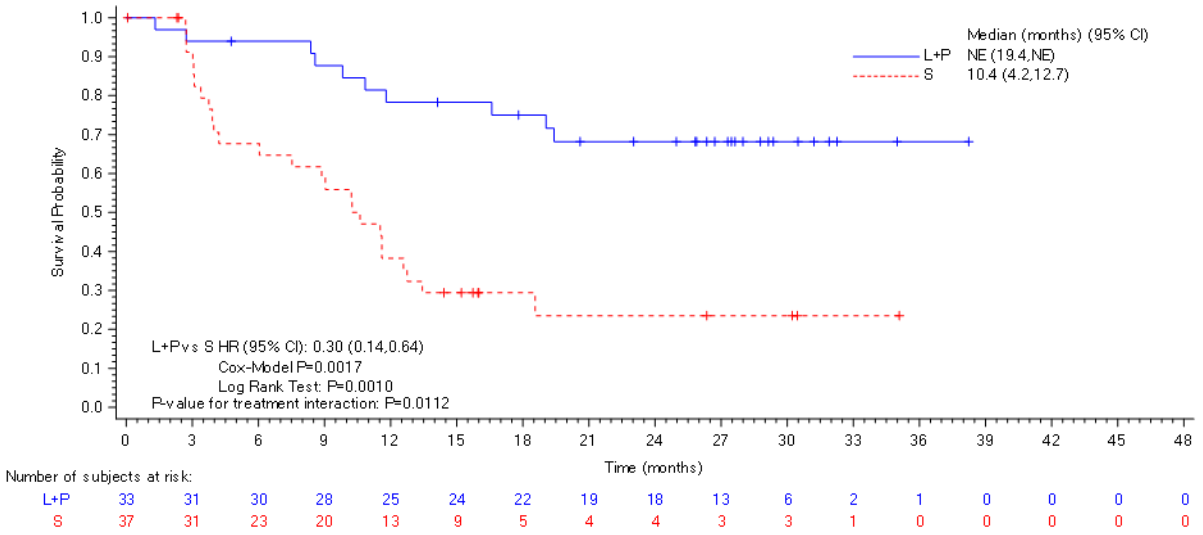

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

4.3.1.3.2.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5460
Weiblich	47/100 (47,0)	22,1 [14,4; NE]	54/82 (65,9)	6,1 [5,5; 11,1]	0,42 [0,27; 0,63]	
Männlich	133/255 (52,2)	22,1 [18,5; 26,2]	178/275 (64,7)	9,2 [7,2; 11,1]	0,41 [0,32; 0,51]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1212
< 65	95/194 (49,0)	22,3 [17,2; 27,7]	146/225 (64,9)	8,0 [5,7; 11,0]	0,38 [0,29; 0,50]	
≥ 65	85/161 (52,8)	22,0 [16,6; 24,9]	86/132 (65,2)	10,0 [7,2; 12,7]	0,47 [0,34; 0,64]	
Region gemäß IxRS						0,4988

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Rest der Welt	79/157 (50,3)	22,1 [16,6; 27,7]	109/158 (69,0)	9,7 [7,3; 11,1]	0,36 [0,26; 0,48]	
Westeuropa und Nordamerika	101/198 (51,0)	22,8 [18,3; 27,6]	123/199 (61,8)	7,4 [5,7; 11,1]	0,45 [0,35; 0,59]	
IMDC-Risikoscore						0,2851
Günstig	47/110 (42,7)	27,6 [18,3; NE]	71/124 (57,3)	12,8 [11,1; 18,2]	0,42 [0,28; 0,61]	
Intermediär	112/210 (53,3)	20,8 [16,6; 25,8]	127/192 (66,1)	7,4 [5,7; 9,7]	0,41 [0,32; 0,54]	
Ungünstig	19/33 (57,6)	22,1 [9,8; NE]	32/37 (86,5)	4,2 [3,1; 5,7]	0,29 [0,15; 0,57]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5588
Günstig	47/110 (42,7)	27,6 [18,3; NE]	71/124 (57,3)	12,8 [11,1; 18,2]	0,42 [0,28; 0,61]	
Intermediär und ungünstig	131/243 (53,9)	21,4 [16,6; 23,9]	159/229 (69,4)	6,3 [5,6; 8,9]	0,38 [0,30; 0,48]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region ('Westeuropa und Nordamerika' vs. 'Rest der Welt') und MSKCC-Risikoscore ('Günstig' vs. 'Intermediär' vs. 'Ungünstig'), mit 'Behandlungsarm' als Kovariate ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit 'Behandlungsarm', Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-69). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5285
Weiblich	48/96 (50,0)	50,43 [36,14; NE]	35/74 (47,3)	45,00 [21,29; NE]	0,99 [0,64; 1,55]	
Männlich	141/234 (60,3)	43,57 [28,14; 66,00]	111/243 (45,7)	51,14 [26,86; 126,14]	1,14 [0,88; 1,47]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1064
≥ 65	86/146 (58,9)	39,00 [15,14; 54,29]	67/117 (57,3)	21,29 [15,14; 39,57]	0,91 [0,66; 1,26]	
< 65	103/184 (56,0)	54,14 [39,14; 72,14]	79/200 (39,5)	123,57 [48,86; NE]	1,27 [0,94; 1,71]	
Region gemäß IxRS						0,1781
Rest der Welt	99/155 (63,9)	39,00 [18,71; 48,29]	69/146 (47,3)	51,14 [21,71; NE]	1,26 [0,92; 1,72]	
Westeuropa und Nord-amerika	90/175 (51,4)	61,29 [39,14; 103,43]	77/171 (45,0)	42,57 [24,29; NE]	0,96 [0,70; 1,30]	
IMDC-Risikoscore						0,1055
Günstig	60/104 (57,7)	42,29 [27,29; 90,29]	50/110 (45,5)	102,29 [24,14; NE]	1,13 [0,77; 1,66]	
Intermediär	118/196 (60,2)	39,14 [27,29; 51,14]	84/173 (48,6)	45,00 [24,14; 69,43]	1,13 [0,84; 1,50]	
Ungünstig	10/29 (34,5)	NE [51,29; NE]	11/31 (35,5)	NE [13,29; NE]	0,63 [0,25; 1,60]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1430
Günstig	60/104 (57,7)	42,29 [27,29; 90,29]	50/110 (45,5)	102,29 [24,14; NE]	1,13 [0,77; 1,66]	
Intermediär und ungünstig	128/225 (56,9)	45,29 [30,14; 66,14]	95/204 (46,6)	45,00 [24,14; 75,14]	1,06 [0,81; 1,39]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte im FKSI-DRS Gesamtscore gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-70). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7854
Weiblich	77/95 (81,1)	6,57 [3,43; 9,29]	65/75 (86,7)	6,14 [3,43; 9,14]	0,88 [0,62; 1,24]	
Männlich	202/234 (86,3)	6,14 [3,57; 6,29]	200/245 (81,6)	5,86 [3,43; 6,14]	0,94 [0,77; 1,14]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0797
≥ 65	129/146 (88,4)	6,14 [3,43; 6,86]	112/119 (94,1)	3,57 [3,29; 6,00]	0,75 [0,58; 0,98]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
< 65	150/183 (82,0)	6,29 [4,14; 9,14]	153/201 (76,1)	6,14 [4,00; 9,14]	1,03 [0,81; 1,29]	
Region gemäß IxRS						0,1863
Rest der Welt	132/155 (85,2)	6,14 [4,00; 9,00]	116/146 (79,5)	6,00 [3,43; 7,57]	1,05 [0,82; 1,35]	
Westeuropa und Nord-amerika	147/174 (84,5)	6,29 [3,43; 8,14]	149/174 (85,6)	5,86 [3,57; 6,29]	0,84 [0,66; 1,05]	
IMDC-Risikoscore						0,4213
Günstig	92/103 (89,3)	6,14 [3,29; 9,14]	93/110 (84,5)	3,57 [3,29; 6,14]	0,99 [0,74; 1,33]	
Intermediär	167/197 (84,8)	6,14 [3,43; 6,43]	146/175 (83,4)	5,14 [3,57; 6,29]	0,95 [0,76; 1,19]	
Ungünstig	19/28 (67,9)	12,29 [6,29; 90,29]	24/32 (75,0)	7,29 [3,43; 13,29]	0,56 [0,29; 1,08]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7257
Günstig	92/103 (89,3)	6,14 [3,29; 9,14]	93/110 (84,5)	3,57 [3,29; 6,14]	0,99 [0,74; 1,33]	
Intermediär und ungünstig	186/225 (82,7)	6,29 [4,00; 7,86]	170/207 (82,1)	6,14 [3,86; 6,29]	0,90 [0,73; 1,11]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-71). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5259
Weiblich	80/96 (83,3)	6,57 [4,00; 9,29]	55/75 (73,3)	9,14 [6,14; 15,86]	1,20 [0,84; 1,71]	
Männlich	191/234 (81,6)	9,00 [6,29; 9,43]	185/245 (75,5)	12,00 [9,14; 15,14]	1,05 [0,86; 1,30]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0287
≥ 65	118/146 (80,8)	6,29 [6,00; 9,14]	98/119 (82,4)	6,43 [6,00; 9,29]	0,86 [0,65; 1,13]	
< 65	153/184 (83,2)	9,14 [6,29; 11,86]	142/201 (70,6)	15,14 [9,57; 20,57]	1,26 [1,00; 1,59]	
Region gemäß IxRS						0,3528
Rest der Welt	131/155 (84,5)	6,14 [5,29; 9,14]	108/146 (74,0)	9,29 [6,14; 15,14]	1,18 [0,91; 1,53]	
Westeuropa und Nord-amerika	140/175 (80,0)	9,29 [6,43; 12,14]	132/174 (75,9)	12,14 [9,29; 15,29]	1,01 [0,79; 1,29]	
IMDC-Risikoscore						0,6606
Günstig	89/103 (86,4)	6,29 [3,43; 9,14]	89/110 (80,9)	12,29 [9,29; 15,43]	1,17 [0,86; 1,60]	
Intermediär	162/197 (82,2)	7,14 [6,14; 9,29]	132/175 (75,4)	9,14 [6,14; 12,29]	1,03 [0,81; 1,30]	
Ungünstig	19/29 (65,5)	30,29 [6,14; 79,29]	17/32 (53,1)	32,71 [9,43; 36,14]	0,79 [0,38; 1,62]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4643
Günstig	89/103 (86,4)	6,29 [3,43; 9,14]	89/110 (80,9)	12,29 [9,29; 15,43]	1,17 [0,86; 1,60]	
Intermediär und ungünstig	181/226 (80,1)	9,14 [6,29; 9,43]	149/207 (72,0)	9,43 [6,43; 15,14]	1,03 [0,82; 1,28]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Altersgruppe (p=0,0287). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,12; 95 %-KI [0,94; 1,33], vgl. Tabelle 4-35) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-72). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline zum Subgruppenmerkmal „Altersgruppe (Jahre)“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

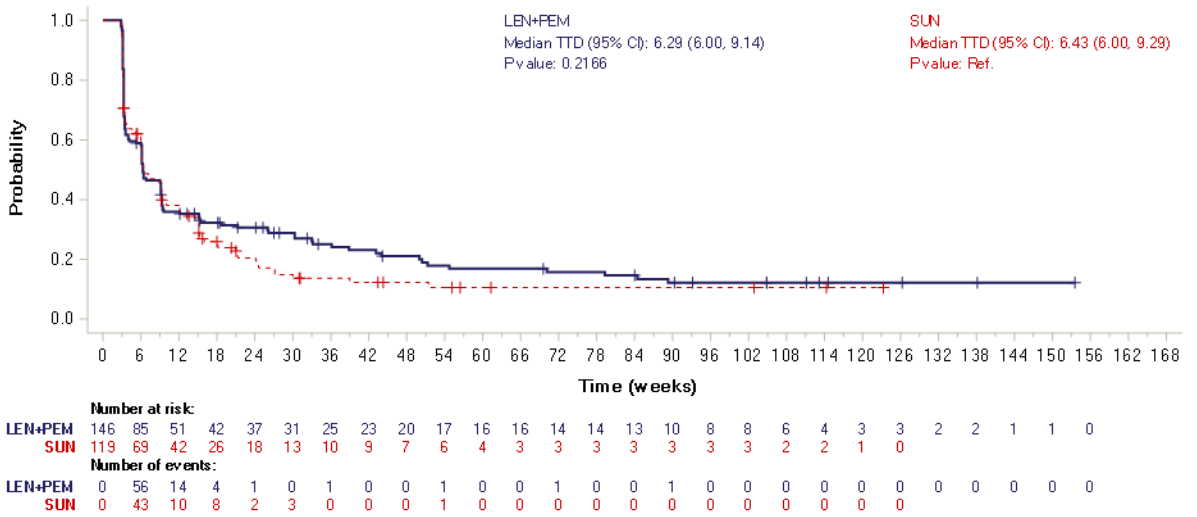

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

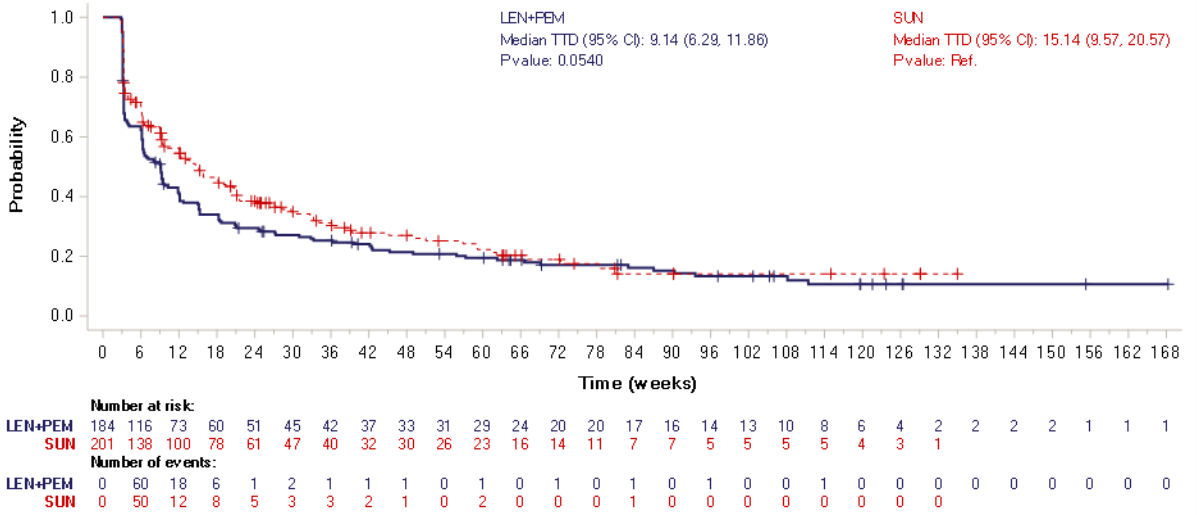

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,2349
Weiblich	71/95 (74,7)	14,14 [6,29; 21,14]	48/75 (64,0)	9,43 [4,71; 28,14]	1,15 [0,79; 1,68]	
Männlich	170/234 (72,6)	27,14 [18,29; 36,29]	155/245 (63,3)	17,29 [13,29; 21,86]	0,88 [0,71; 1,10]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5504
≥ 65	110/146 (75,3)	18,14 [12,29; 26,71]	75/119 (63,0)	15,43 [9,14; 27,14]	1,03 [0,77; 1,39]	
< 65	131/183 (71,6)	24,29 [18,29; 37,00]	128/201 (63,7)	18,29 [12,29; 21,86]	0,90 [0,70; 1,15]	
Region gemäß IxRS						0,8671
Rest der Welt	112/155 (72,3)	21,29 [18,14; 39,14]	88/146 (60,3)	12,43 [9,00; 28,14]	0,94 [0,71; 1,24]	
Westeuropa und Nord-amerika	129/174 (74,1)	18,71 [15,29; 29,14]	115/174 (66,1)	18,29 [13,86; 22,71]	0,98 [0,76; 1,27]	
IMDC-Risikoscore						0,6705
Günstig	73/103 (70,9)	27,29 [18,14; 45,43]	70/110 (63,6)	18,43 [12,29; 27,86]	0,91 [0,65; 1,27]	
Intermediär	147/197 (74,6)	18,43 [15,14; 27,14]	109/175 (62,3)	17,71 [9,29; 28,14]	1,03 [0,80; 1,33]	
Ungünstig	21/28 (75,0)	18,14 [6,29; 39,29]	22/32 (68,8)	10,00 [3,43; 20,14]	0,54 [0,27; 1,06]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9826
Günstig	73/103 (70,9)	27,29 [18,14; 45,43]	70/110 (63,6)	18,43 [12,29; 27,86]	0,91 [0,65; 1,27]	
Intermediär und ungünstig	168/225 (74,7)	18,43 [15,29; 26,71]	131/207 (63,3)	15,43 [9,29; 21,86]	0,97 [0,77; 1,23]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-73). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6553
Weiblich	52/95 (54,7)	33,29 [18,14; 87,14]	45/75 (60,0)	15,14 [9,29; 23,14]	0,73 [0,48; 1,10]	
Männlich	138/234 (59,0)	42,29 [24,43; 51,29]	144/244 (59,0)	24,29 [16,43; 39,14]	0,80 [0,63; 1,02]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3061
≥ 65	85/146 (58,2)	36,43 [18,14; 51,29]	80/119 (67,2)	15,71 [12,57; 21,29]	0,69 [0,50; 0,94]	
< 65	105/183 (57,4)	40,57 [24,29; 69,00]	109/200 (54,5)	32,71 [18,00; 53,86]	0,86 [0,66; 1,13]	
Region gemäß IxRS						0,5688
Rest der Welt	89/155 (57,4)	45,14 [24,43; 69,29]	89/145 (61,4)	15,29 [12,14; 36,29]	0,75 [0,55; 1,00]	
Westeuropa und Nord-amerika	101/174 (58,0)	33,29 [21,57; 49,00]	100/174 (57,5)	22,00 [18,00; 39,14]	0,83 [0,63; 1,10]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
IMDC-Risikoscore						0,5629
Günstig	58/103 (56,3)	48,14 [21,29; 114,29]	71/109 (65,1)	22,00 [12,43; 42,14]	0,67 [0,47; 0,95]	
Intermediär	116/197 (58,9)	30,14 [21,29; 48,86]	100/175 (57,1)	20,71 [15,29; 38,86]	0,87 [0,66; 1,15]	
Ungünstig	15/28 (53,6)	90,29 [14,00; NE]	15/32 (46,9)	18,14 [13,14; NE]	0,71 [0,33; 1,53]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4375
Günstig	58/103 (56,3)	48,14 [21,29; 114,29]	71/109 (65,1)	22,00 [12,43; 42,14]	0,67 [0,47; 0,95]	
Intermediär und ungünstig	131/225 (58,2)	36,14 [22,14; 51,29]	115/207 (55,6)	20,71 [15,29; 36,14]	0,86 [0,67; 1,11]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-74). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8987
Weiblich	62/95 (65,3)	21,14 [9,57; 39,14]	44/75 (58,7)	18,29 [11,71; 33,14]	0,99 [0,67; 1,47]	
Männlich	155/233 (66,5)	21,29 [15,29; 30,29]	140/245 (57,1)	21,29 [14,14; 33,43]	1,00 [0,80; 1,26]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5167
≥ 65	99/146 (67,8)	18,29 [10,43; 23,86]	79/119 (66,4)	15,29 [10,29; 21,43]	0,93 [0,69; 1,26]	
< 65	118/182 (64,8)	25,43 [15,29; 39,14]	105/201 (52,2)	30,14 [15,14; 48,86]	1,06 [0,81; 1,39]	
Region gemäß IxRS						0,9191
Rest der Welt	105/155 (67,7)	21,29 [15,14; 30,57]	85/146 (58,2)	18,14 [11,71; 42,43]	1,01 [0,76; 1,35]	
Westeuropa und Nord-amerika	112/173 (64,7)	21,29 [12,71; 37,71]	99/174 (56,9)	21,43 [14,86; 33,43]	1,01 [0,77; 1,32]	
IMDC-Risikoscore						0,4230
Günstig	66/103 (64,1)	30,57 [21,29; 42,29]	60/110 (54,5)	33,43 [15,29; 84,29]	1,10 [0,77; 1,57]	
Intermediär	134/196 (68,4)	15,43 [10,43; 21,57]	106/175 (60,6)	15,14 [11,71; 27,14]	1,02 [0,79; 1,32]	
Ungünstig	16/28 (57,1)	51,29 [9,43; NE]	16/32 (50,0)	13,29 [9,57; NE]	0,66 [0,31; 1,41]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3467
Günstig	66/103 (64,1)	30,57 [21,29; 42,29]	60/110 (54,5)	33,43 [15,29; 84,29]	1,10 [0,77; 1,57]	
Intermediär und ungünstig	150/224 (67,0)	18,14 [12,14; 24,43]	122/207 (58,9)	15,14 [12,14; 21,86]	0,99 [0,77; 1,26]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-75). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7866
Weiblich	70/95 (73,7)	13,29 [9,14; 18,43]	60/75 (80,0)	9,00 [4,14; 15,14]	0,87 [0,60; 1,25]	
Männlich	181/234 (77,4)	20,86 [18,00; 27,29]	173/245 (70,6)	12,00 [6,29; 18,14]	0,79 [0,64; 0,98]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2301
≥ 65	115/146 (78,8)	12,29 [9,29; 17,86]	99/119 (83,2)	6,14 [4,14; 9,43]	0,69 [0,52; 0,91]	
< 65	136/183 (74,3)	22,14 [18,29; 31,14]	134/201 (66,7)	18,14 [9,14; 24,29]	0,87 [0,69; 1,11]	
Region gemäß IxRS						0,4750
Rest der Welt	119/155 (76,8)	18,29 [12,29; 27,14]	100/146 (68,5)	9,14 [6,00; 18,29]	0,89 [0,68; 1,16]	
Westeuropa und Nord-amerika	132/174 (75,9)	18,14 [14,14; 24,14]	133/174 (76,4)	10,14 [6,29; 16,00]	0,76 [0,59; 0,97]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
IMDC-Risikoscore						0,0574
Günstig	78/103 (75,7)	18,29 [13,29; 27,14]	83/110 (75,5)	6,29 [3,71; 15,14]	0,79 [0,57; 1,08]	
Intermediär	157/197 (79,7)	16,86 [12,14; 20,71]	125/175 (71,4)	12,00 [8,00; 18,86]	0,94 [0,74; 1,19]	
Ungünstig	16/28 (57,1)	48,43 [18,14; NE]	23/32 (71,9)	13,14 [3,43; 18,14]	0,39 [0,19; 0,78]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,8890
Günstig	78/103 (75,7)	18,29 [13,29; 27,14]	83/110 (75,5)	6,29 [3,71; 15,14]	0,79 [0,57; 1,08]	
Intermediär und ungünstig	173/225 (76,9)	18,14 [12,57; 22,14]	148/207 (71,5)	12,00 [8,00; 18,29]	0,84 [0,68; 1,05]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-76). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8955
Weiblich	55/95 (57,9)	30,14 [15,43; 80,00]	40/75 (53,3)	18,43 [12,14; NE]	0,85 [0,55; 1,30]	
Männlich	137/234 (58,5)	34,29 [24,14; 81,29]	126/245 (51,4)	36,14 [24,14; 66,29]	0,96 [0,75; 1,23]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1348
≥ 65	86/146 (58,9)	30,43 [15,71; 84,43]	71/119 (59,7)	18,00 [13,29; 27,14]	0,82 [0,59; 1,12]	
< 65	106/183 (57,9)	36,14 [24,14; 80,00]	95/201 (47,3)	49,14 [30,14; 93,14]	1,07 [0,81; 1,43]	
Region gemäß IxRS						0,1862
Rest der Welt	98/155 (63,2)	24,43 [15,14; 42,29]	78/146 (53,4)	36,14 [24,14; 66,29]	1,10 [0,81; 1,49]	
Westeuropa und Nord-amerika	94/174 (54,0)	55,71 [27,29; 94,43]	88/174 (50,6)	28,00 [18,14; 93,14]	0,85 [0,63; 1,14]	
IMDC-Risikoscore						0,1055
Günstig	61/103 (59,2)	27,43 [15,43; 81,29]	67/110 (60,9)	21,29 [13,71; 48,14]	0,81 [0,57; 1,15]	
Intermediär	114/197 (57,9)	34,29 [21,14; 66,57]	78/175 (44,6)	50,86 [29,71; NE]	1,24 [0,92; 1,67]	
Ungünstig	16/28 (57,1)	51,29 [11,86; NE]	20/32 (62,5)	18,14 [9,86; 32,71]	0,56 [0,27; 1,17]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3413
Günstig	61/103 (59,2)	27,43 [15,43; 81,29]	67/110 (60,9)	21,29 [13,71; 48,14]	0,81 [0,57; 1,15]	
Intermediär und ungünstig	130/225 (57,8)	37,00 [22,29; 66,57]	98/207 (47,3)	42,14 [26,14; 93,00]	1,09 [0,83; 1,42]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-77). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0831
Weiblich	72/96 (75,0)	18,43 [12,29; 24,57]	54/75 (72,0)	9,43 [6,43; 15,14]	0,59 [0,41; 0,86]	
Männlich	194/233 (83,3)	15,14 [12,29; 18,57]	178/245 (72,7)	15,29 [12,29; 18,14]	0,96 [0,78; 1,18]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5416
≥ 65	110/146 (75,3)	18,57 [12,71; 24,00]	88/119 (73,9)	15,29 [11,86; 21,14]	0,82 [0,62; 1,10]	
< 65	156/183 (85,2)	15,14 [12,14; 18,14]	144/201 (71,6)	13,43 [9,43; 15,43]	0,94 [0,75; 1,19]	
Region gemäß IxRS						0,0425
Rest der Welt	126/155 (81,3)	15,29 [12,14; 21,14]	100/146 (68,5)	18,00 [15,14; 24,14]	1,04 [0,80; 1,36]	
Westeuropa und Nord-amerika	140/174 (80,5)	17,14 [12,43; 21,43]	132/174 (75,9)	12,14 [9,29; 15,14]	0,75 [0,59; 0,96]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
IMDC-Risikoscore						0,7442
Günstig	83/103 (80,6)	18,14 [12,29; 28,29]	77/110 (70,0)	15,29 [12,14; 26,86]	0,96 [0,70; 1,33]	
Intermediär	158/197 (80,2)	15,14 [12,14; 21,00]	133/175 (76,0)	13,57 [9,43; 15,43]	0,82 [0,65; 1,04]	
Ungünstig	24/28 (85,7)	15,29 [9,14; 30,14]	20/32 (62,5)	15,29 [9,14; 18,57]	0,71 [0,36; 1,41]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5437
Günstig	83/103 (80,6)	18,14 [12,29; 28,29]	77/110 (70,0)	15,29 [12,14; 26,86]	0,96 [0,70; 1,33]	
Intermediär und ungünstig	182/225 (80,9)	15,14 [12,29; 20,86]	153/207 (73,9)	13,57 [9,43; 15,29]	0,82 [0,66; 1,03]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0425). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppen-ausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,90; 95 %-KI [0,76;1,08], vgl. Tabelle 4-35) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-78). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

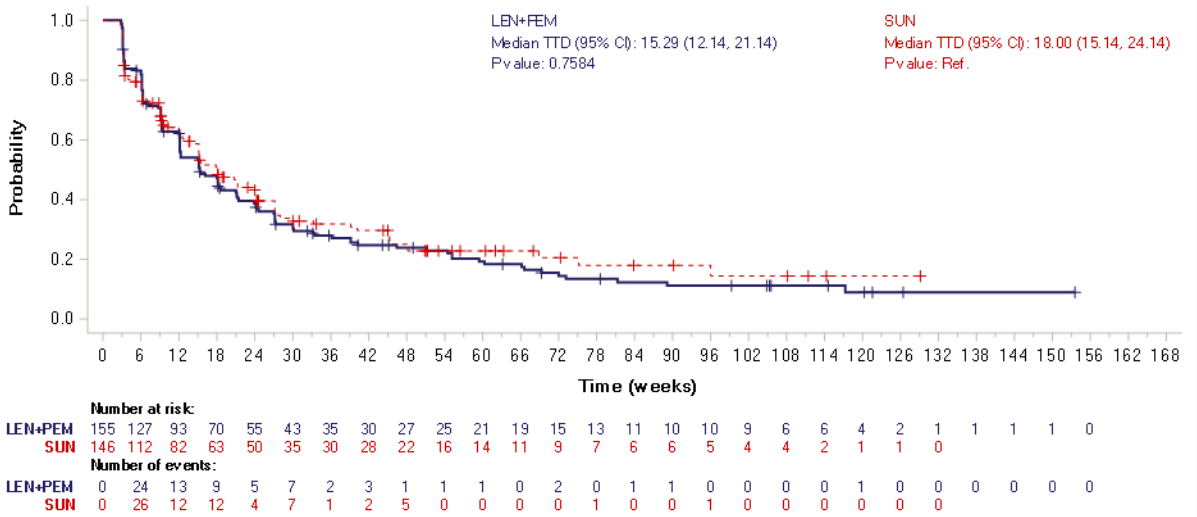

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

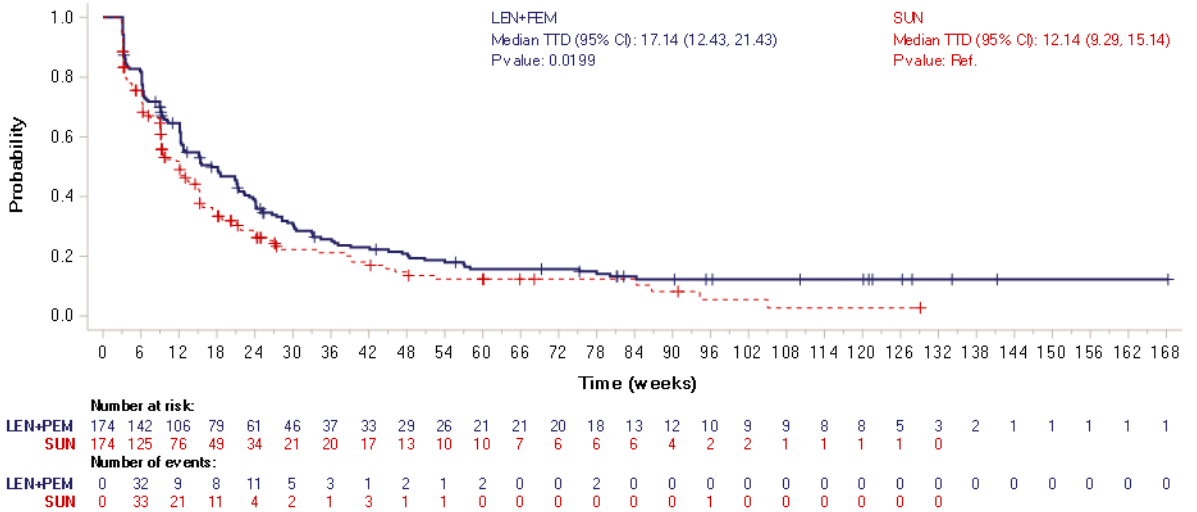

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6841
Weiblich	48/96 (50,0)	73,14 [33,14; NE]	28/75 (37,3)	58,57 [27,57; NE]	1,13 [0,70; 1,82]	
Männlich	110/234 (47,0)	83,14 [51,29; NE]	90/244 (36,9)	120,29 [62,43; NE]	0,98 [0,74; 1,31]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0004
≥ 65	56/146 (38,4)	126,29 [83,14; NE]	52/119 (43,7)	37,14 [25,43; NE]	0,55 [0,37; 0,81]	
< 65	102/184 (55,4)	48,14 [33,86; 66,57]	66/200 (33,0)	NE [120,29; NE]	1,49 [1,08; 2,04]	
Region gemäß IxRS						0,2744
Rest der Welt	89/155 (57,4)	48,57 [33,29; 63,14]	60/145 (41,4)	120,29 [31,43; NE]	1,14 [0,82; 1,59]	
Westeuropa und Nord-amerika	69/175 (39,4)	NE [84,57; NE]	58/174 (33,3)	NE [48,14; NE]	0,87 [0,61; 1,24]	
IMDC-Risikoscore						0,0531
Günstig	52/103 (50,5)	57,29 [36,14; NE]	30/110 (27,3)	NE [NE; NE]	1,69 [1,06; 2,68]	
Intermediär	90/197 (45,7)	92,29 [48,86; NE]	71/174 (40,8)	87,14 [33,43; NE]	0,89 [0,65; 1,23]	
Ungünstig	16/29 (55,2)	51,29 [12,43; NE]	15/32 (46,9)	22,71 [9,43; NE]	0,60 [0,25; 1,42]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,0308
Günstig	52/103 (50,5)	57,29 [36,14; NE]	30/110 (27,3)	NE [NE; NE]	1,69 [1,06; 2,68]	
Intermediär und ungünstig	106/226 (46,9)	83,14 [48,86; NE]	86/206 (41,7)	48,14 [31,43; 120,29]	0,82 [0,61; 1,10]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Altersgruppe (Jahre) (p=0,0004) und zwischen der Behandlung und der IMDC-Risikoscore Gruppierung (p=0,0308). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen des Subgruppenmerkmals „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,06; 95 %-KI [0,83;1,34], vgl. Tabelle 4-35) oder nicht statistisch signifikant. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägungen „< 65“ des Subgruppenmerkmals „Altersgruppe (Jahre)“ ist gleichgerichtet und der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „≥ 65“ ist entgegengerichtet zum Gesamteffekt und statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-79).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline zu den Subgruppenmerkmalen „Altersgruppe (Jahre)“ und „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

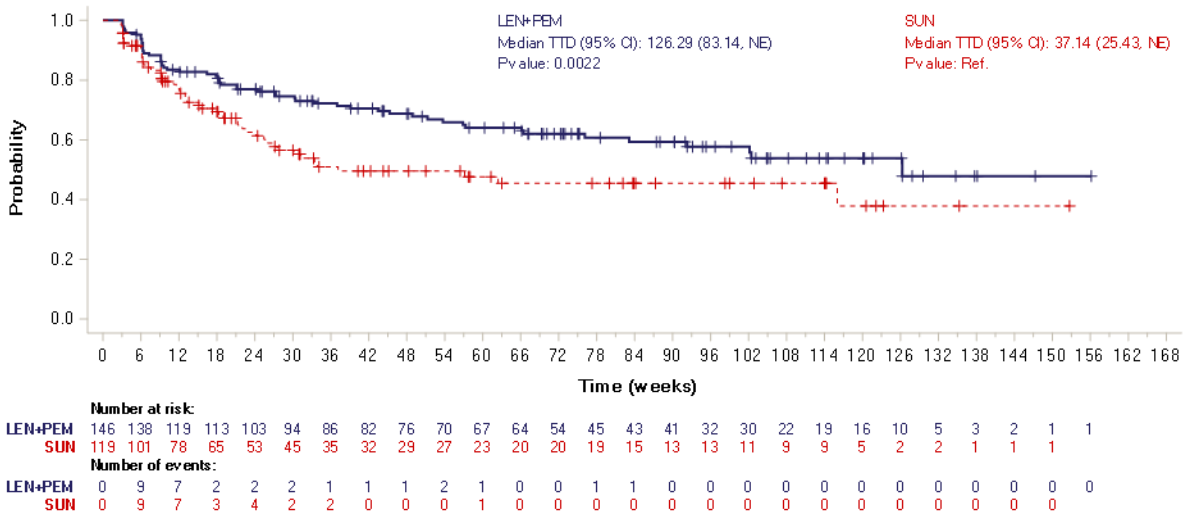

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

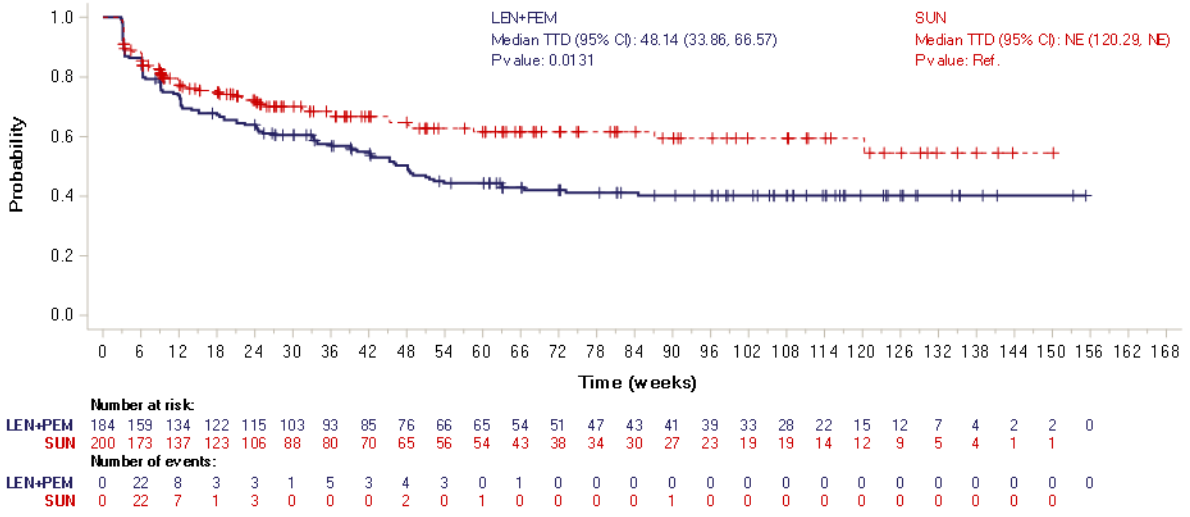

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

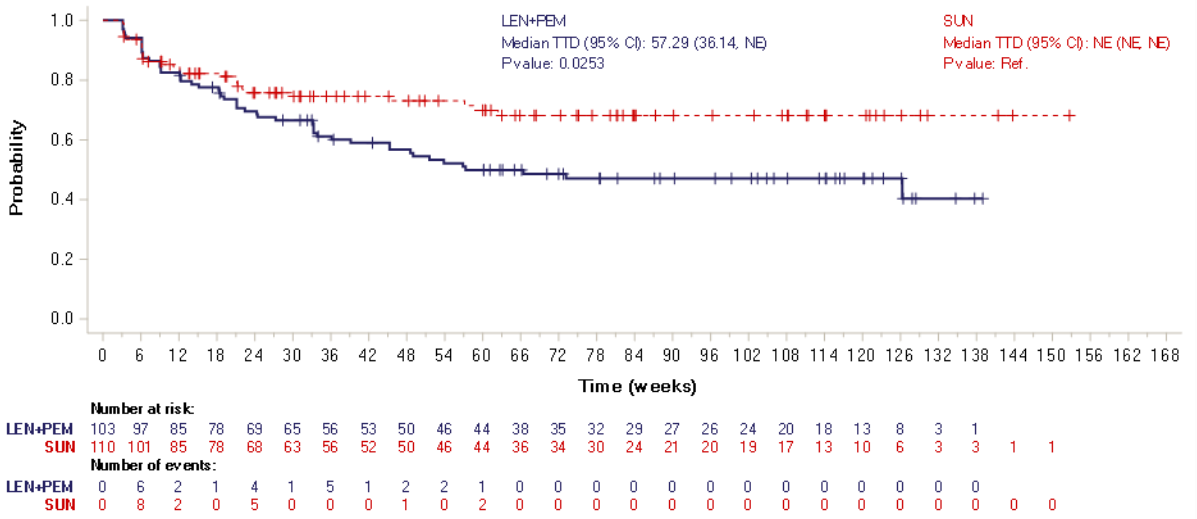

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

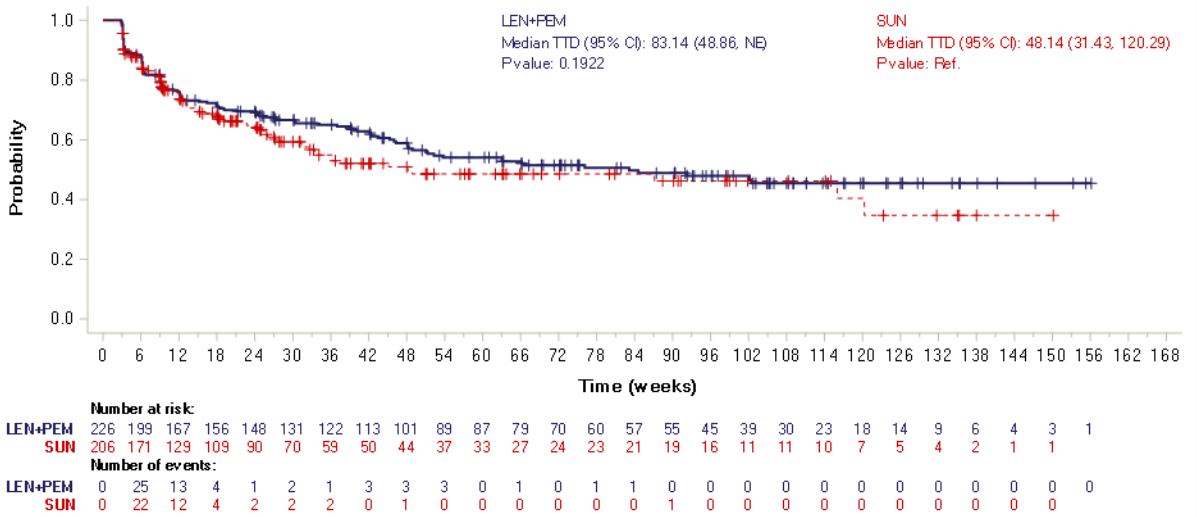

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); TTD: Time to Deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,9546
Weiblich	59/96 (61,5)	18,43 [12,14; 50,43]	45/73 (61,6)	15,29 [9,43; 28,00]	0,88 [0,59; 1,32]	
Männlich	148/236 (62,7)	31,29 [21,29; 54,14]	140/242 (57,9)	26,86 [18,29; 33,29]	0,88 [0,70; 1,12]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1065
≥ 65	90/147 (61,2)	25,00 [15,14; 51,29]	81/118 (68,6)	15,29 [11,71; 21,29]	0,75 [0,55; 1,02]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
< 65	117/185 (63,2)	30,43 [18,86; 58,14]	104/197 (52,8)	33,29 [24,14; 45,29]	1,03 [0,79; 1,35]	
Region gemäß IxRS						0,0221
Rest der Welt	109/155 (70,3)	18,43 [12,00; 39,14]	87/145 (60,0)	26,86 [15,29; 39,14]	1,09 [0,82; 1,45]	
Westeuropa und Nord-amerika	98/177 (55,4)	57,29 [24,43; 92,29]	98/170 (57,6)	21,29 [15,29; 28,00]	0,73 [0,55; 0,97]	
IMDC-Risikoscore						0,3446
Günstig	66/104 (63,5)	30,43 [15,29; 72,86]	62/109 (56,9)	29,86 [14,86; 63,57]	0,92 [0,64; 1,31]	
Intermediär	124/198 (62,6)	24,00 [15,29; 40,29]	102/172 (59,3)	24,43 [15,43; 33,29]	0,96 [0,73; 1,26]	
Ungünstig	17/29 (58,6)	57,29 [18,43; NE]	19/31 (61,3)	15,29 [6,29; 26,29]	0,46 [0,22; 0,98]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9610
Günstig	66/104 (63,5)	30,43 [15,29; 72,86]	62/109 (56,9)	29,86 [14,86; 63,57]	0,92 [0,64; 1,31]	
Intermediär und ungünstig	141/227 (62,1)	26,71 [18,29; 48,29]	121/203 (59,6)	24,14 [15,29; 27,29]	0,87 [0,68; 1,12]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0221). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,89; 95 %-KI [0,73;1,09], vgl. Tabelle 4-41) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante

Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-80). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

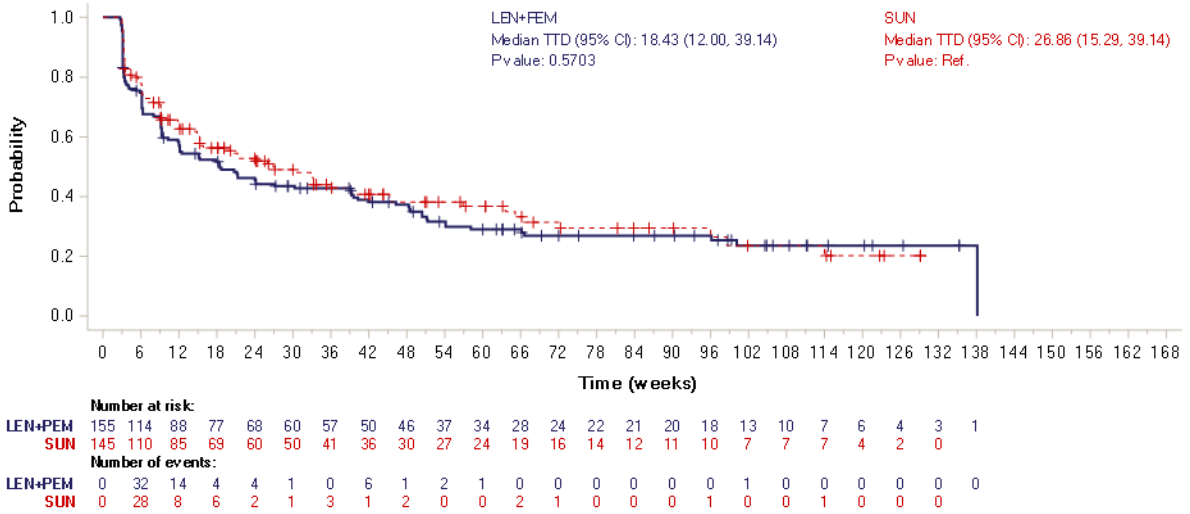

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

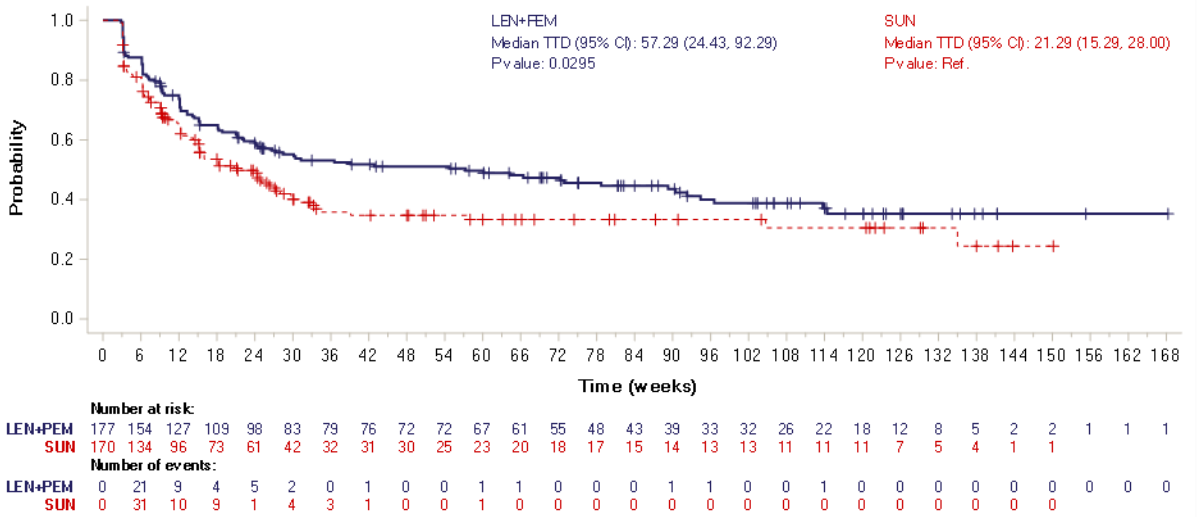

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0851
Weiblich	66/95 (69,5)	12,29 [9,00; 21,29]	61/75 (81,3)	6,29 [3,43; 9,29]	0,67 [0,46; 0,96]	
Männlich	170/234 (72,6)	18,14 [13,86; 27,00]	167/245 (68,2)	15,29 [9,43; 20,86]	0,88 [0,70; 1,09]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5466

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
≥ 65	107/146 (73,3)	12,57 [9,14; 18,29]	93/119 (78,2)	9,14 [5,86; 13,29]	0,77 [0,58; 1,03]	
< 65	129/183 (70,5)	18,86 [14,00; 30,14]	135/201 (67,2)	15,14 [9,29; 20,86]	0,84 [0,66; 1,08]	
Region gemäß IxRS						0,0091
Rest der Welt	120/155 (77,4)	12,57 [9,29; 18,14]	99/146 (67,8)	9,43 [7,57; 18,71]	1,07 [0,82; 1,39]	
Westeuropa und Nord-amerika	116/174 (66,7)	21,29 [14,14; 33,00]	129/174 (74,1)	13,14 [9,14; 18,29]	0,64 [0,49; 0,83]	
IMDC-Risikoscore						0,5177
Günstig	78/103 (75,7)	15,14 [12,00; 25,14]	78/110 (70,9)	18,29 [12,00; 27,57]	0,94 [0,68; 1,30]	
Intermediär	139/196 (70,9)	15,14 [9,29; 21,29]	126/175 (72,0)	9,29 [6,57; 15,14]	0,80 [0,62; 1,03]	
Ungünstig	18/29 (62,1)	30,29 [12,29; 93,29]	22/32 (68,8)	13,14 [3,57; 24,57]	0,53 [0,27; 1,04]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5437
Günstig	78/103 (75,7)	15,14 [12,00; 25,14]	78/110 (70,9)	18,29 [12,00; 27,57]	0,94 [0,68; 1,30]	
Intermediär und ungünstig	157/225 (69,8)	15,29 [12,14; 24,71]	148/207 (71,5)	9,29 [7,29; 15,14]	0,77 [0,61; 0,97]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0091). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt

(HR 0,82; 95 %-KI [0,69;0,99], vgl. Tabelle 4-47) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-81). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

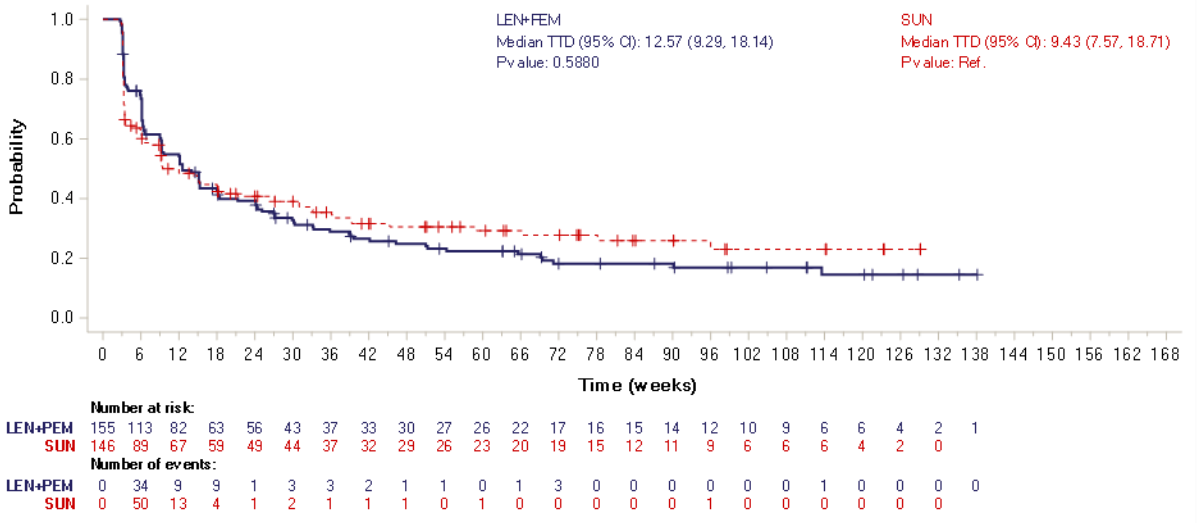

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

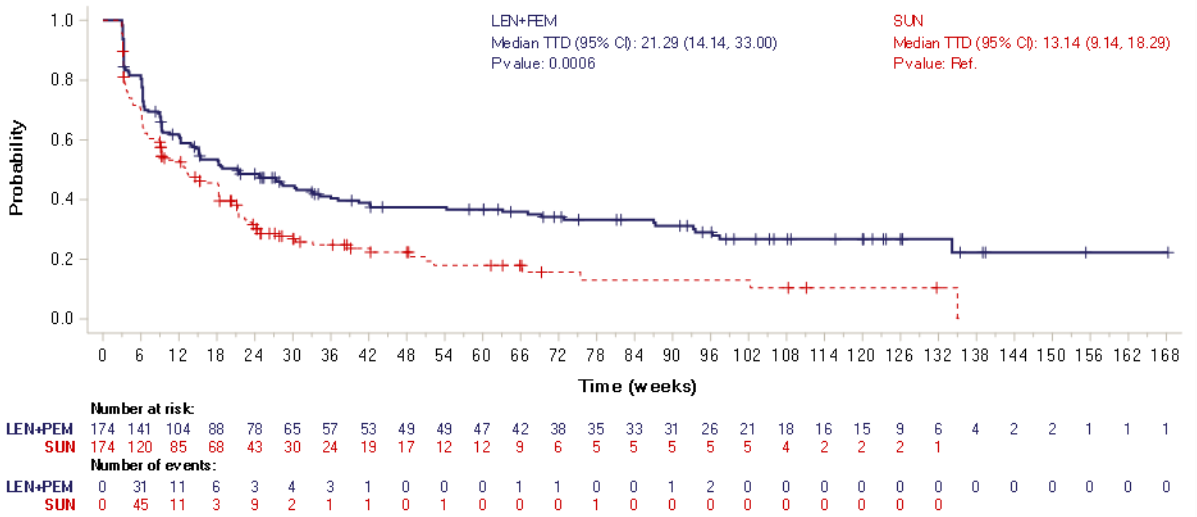

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nord-amerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5751
Weiblich	68/95 (71,6)	6,14 [3,43; 11,14]	59/75 (78,7)	6,29 [4,14; 11,14]	0,89 [0,62; 1,27]	
Männlich	186/234 (79,5)	10,29 [6,29; 12,43]	186/245 (75,9)	9,29 [7,29; 13,86]	0,96 [0,78; 1,18]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2941
≥ 65	117/146 (80,1)	6,43 [6,14; 12,00]	102/119 (85,7)	6,29 [5,14; 7,57]	0,83 [0,64; 1,09]	
< 65	137/183 (74,9)	12,00 [6,29; 12,71]	143/201 (71,1)	12,29 [9,29; 15,29]	1,02 [0,80; 1,29]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Region gemäß IxRS						0,6462
Rest der Welt	128/155 (82,6)	6,29 [6,14; 12,00]	115/146 (78,8)	6,57 [5,14; 11,14]	0,97 [0,75; 1,26]	
Westeuropa und Nord-amerika	126/174 (72,4)	12,14 [6,43; 15,14]	130/174 (74,7)	11,14 [7,29; 15,14]	0,91 [0,71; 1,17]	
IMDC-Risikoscore						0,7180
Günstig	87/103 (84,5)	9,14 [6,14; 12,14]	85/110 (77,3)	9,29 [6,00; 15,29]	1,08 [0,80; 1,46]	
Intermediär	150/197 (76,1)	9,00 [6,29; 12,14]	139/175 (79,4)	9,14 [6,29; 12,14]	0,92 [0,72; 1,16]	
Ungünstig	17/28 (60,7)	27,29 [4,00; 108,14]	18/32 (56,3)	13,29 [6,14; 51,14]	0,69 [0,33; 1,44]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5710
Günstig	87/103 (84,5)	9,14 [6,14; 12,14]	85/110 (77,3)	9,29 [6,00; 15,29]	1,08 [0,80; 1,46]	
Intermediär und ungünstig	167/225 (74,2)	9,14 [6,29; 12,29]	157/207 (75,8)	9,14 [6,29; 12,29]	0,90 [0,72; 1,13]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-82). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5873
Weiblich	54/96 (56,3)	27,29 [12,14; 88,00]	39/75 (52,0)	27,57 [15,14; 72,14]	1,11 [0,73; 1,68]	
Männlich	135/234 (57,7)	48,29 [33,14; 81,29]	119/245 (48,6)	39,14 [21,43; 67,29]	0,90 [0,70; 1,16]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7469
≥ 65	90/146 (61,6)	29,86 [17,43; 45,29]	64/119 (53,8)	21,14 [15,00; 54,57]	1,00 [0,72; 1,38]	
< 65	99/184 (53,8)	66,14 [36,00; 99,57]	94/201 (46,8)	51,29 [27,29; 101,86]	0,90 [0,67; 1,20]	
Region gemäß IxRS						0,2135
Rest der Welt	92/155 (59,4)	33,14 [21,14; 51,14]	72/146 (49,3)	48,86 [21,71; 69,00]	1,08 [0,79; 1,47]	
Westeuropa und Nord-amerika	97/175 (55,4)	55,14 [33,43; 90,43]	86/174 (49,4)	30,00 [18,29; 87,57]	0,84 [0,62; 1,12]	
IMDC-Risikoscore						0,3728
Günstig	54/103 (52,4)	81,29 [39,14; 114,29]	49/110 (44,5)	87,57 [24,14; NE]	0,99 [0,66; 1,48]	
Intermediär	119/197 (60,4)	28,00 [21,14; 51,14]	91/175 (52,0)	30,00 [18,00; 51,29]	0,98 [0,74; 1,29]	
Ungünstig	15/29 (51,7)	45,29 [12,14; NE]	16/32 (50,0)	21,14 [9,14; 36,29]	0,85 [0,39; 1,86]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3859
Günstig	54/103 (52,4)	81,29 [39,14; 114,29]	49/110 (44,5)	87,57 [24,14; NE]	0,99 [0,66; 1,48]	
Intermediär und ungünstig	134/226 (59,3)	35,29 [21,29; 54,29]	107/207 (51,7)	27,29 [18,14; 45,29]	0,93 [0,72; 1,20]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-83). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6082
Weiblich	67/96 (69,8)	12,14 [9,29; 18,14]	47/75 (62,7)	12,57 [9,14; 21,14]	1,06 [0,72; 1,55]	
Männlich	165/234 (70,5)	16,14 [12,14; 27,29]	152/245 (62,0)	18,29 [15,14; 27,00]	1,00 [0,80; 1,25]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0865
≥ 65	107/146 (73,3)	12,29 [9,29; 17,86]	89/119 (74,8)	12,14 [7,57; 15,29]	0,83 [0,63; 1,11]	
< 65	125/184 (67,9)	18,29 [12,14; 34,00]	110/201 (54,7)	27,14 [17,29; 54,00]	1,15 [0,88; 1,49]	
Region gemäß IxRS						0,0305
Rest der Welt	118/155 (76,1)	11,86 [9,14; 18,00]	86/146 (58,9)	18,29 [12,43; 45,14]	1,27 [0,96; 1,68]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Westeuropa und Nord-amerika	114/175 (65,1)	18,14 [12,29; 34,00]	113/174 (64,9)	16,00 [12,14; 21,43]	0,87 [0,67; 1,13]	
IMDC-Risikoscore						0,8378
Günstig	70/103 (68,0)	18,00 [11,86; 36,29]	67/110 (60,9)	21,14 [15,14; 41,71]	1,07 [0,76; 1,50]	
Intermediär	139/197 (70,6)	15,43 [11,86; 24,29]	111/175 (63,4)	15,29 [9,29; 24,00]	0,97 [0,75; 1,25]	
Ungünstig	22/29 (75,9)	11,86 [6,00; 13,29]	19/32 (59,4)	13,14 [7,29; 31,14]	1,05 [0,54; 2,02]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,6642
Günstig	70/103 (68,0)	18,00 [11,86; 36,29]	67/110 (60,9)	21,14 [15,14; 41,71]	1,07 [0,76; 1,50]	
Intermediär und ungünstig	161/226 (71,2)	13,43 [9,43; 21,29]	130/207 (62,8)	15,29 [9,71; 21,29]	0,99 [0,79; 1,25]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0305). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,05; 95 %-KI [0,87;1,27], vgl. Tabelle 4-47) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-84). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber

Baseline zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

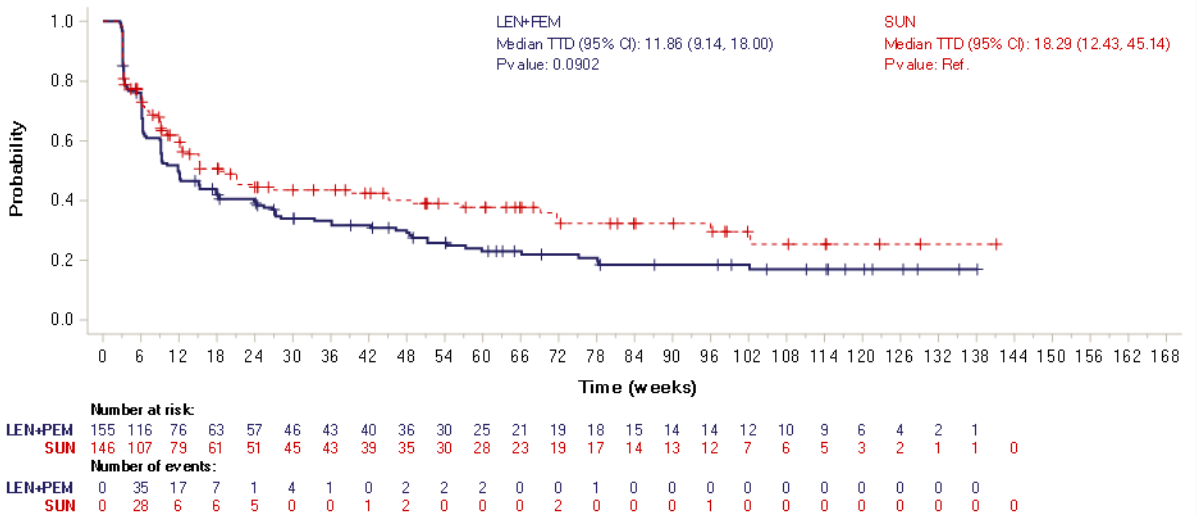

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

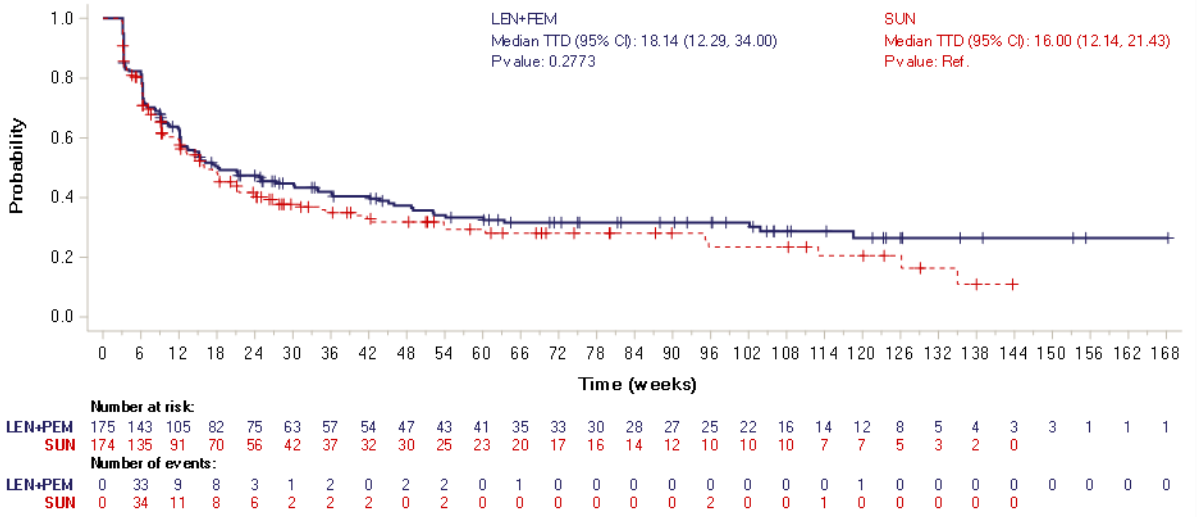

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nord-amerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM = Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN = Sunitinib
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to Deterioration
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,4407
Weiblich	68/96 (70,8)	6,71 [6,14; 13,86]	51/75 (68,0)	11,14 [6,43; 21,57]	1,17 [0,80; 1,69]	
Männlich	179/234 (76,5)	13,14 [9,43; 16,57]	173/245 (70,6)	12,29 [8,86; 16,43]	0,93 [0,75; 1,15]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7802
≥ 65	110/146 (75,3)	9,43 [6,57; 13,86]	85/119 (71,4)	9,29 [6,43; 15,29]	0,94 [0,71; 1,26]	
< 65	137/184 (74,5)	14,00 [9,14; 18,43]	139/201 (69,2)	15,14 [9,14; 18,29]	0,99 [0,78; 1,26]	
Region gemäß IxRS						0,8743
Rest der Welt	117/155 (75,5)	11,86 [6,57; 17,43]	102/146 (69,9)	9,00 [6,14; 16,29]	0,98 [0,75; 1,27]	
Westeuropa und Nord-amerika	130/175 (74,3)	12,14 [9,14; 15,43]	122/174 (70,1)	15,14 [9,29; 18,14]	0,97 [0,76; 1,25]	
IMDC-Risikoscore						0,8794
Günstig	76/103 (73,8)	15,29 [9,14; 27,29]	77/110 (70,0)	12,43 [8,86; 21,14]	0,87 [0,63; 1,21]	
Intermediär	152/197 (77,2)	9,14 [6,43; 12,29]	125/175 (71,4)	9,57 [7,57; 16,29]	1,04 [0,82; 1,32]	
Ungünstig	19/29 (65,5)	15,00 [6,29; 51,29]	20/32 (62,5)	7,29 [3,57; 36,14]	0,86 [0,44; 1,71]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9059
Günstig	76/103 (73,8)	15,29 [9,14; 27,29]	77/110 (70,0)	12,43 [8,86; 21,14]	0,87 [0,63; 1,21]	
Intermediär und ungünstig	171/226 (75,7)	9,29 [8,14; 13,14]	145/207 (70,0)	9,57 [7,29; 15,71]	1,01 [0,81; 1,27]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-85). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6697
Weiblich	66/96 (68,8)	9,29 [6,14; 18,14]	57/75 (76,0)	8,86 [6,14; 12,14]	0,82 [0,57; 1,19]	
Männlich	189/234 (80,8)	12,14 [7,29; 15,43]	185/245 (75,5)	9,29 [6,29; 12,29]	0,90 [0,73; 1,10]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5552
≥ 65	117/146 (80,1)	9,14 [6,14; 15,14]	95/119 (79,8)	6,14 [3,43; 9,29]	0,80 [0,61; 1,06]	
< 65	138/184 (75,0)	12,14 [9,14; 19,00]	147/201 (73,1)	12,29 [9,14; 18,14]	0,91 [0,72; 1,15]	
Region gemäß IxRS						0,3620
Rest der Welt	124/155 (80,0)	9,00 [6,14; 15,29]	107/146 (73,3)	9,00 [3,57; 14,86]	0,98 [0,75; 1,27]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Westeuropa und Nord-amerika	131/175 (74,9)	12,29 [9,14; 18,29]	135/174 (77,6)	9,43 [6,57; 12,29]	0,81 [0,64; 1,04]	
IMDC-Risikoscore						0,0826
Günstig	87/103 (84,5)	12,14 [6,29; 15,29]	88/110 (80,0)	9,14 [4,14; 13,71]	0,87 [0,64; 1,18]	
Intermediär	152/197 (77,2)	9,29 [6,29; 15,14]	129/175 (73,7)	9,29 [6,29; 15,43]	0,99 [0,78; 1,27]	
Ungünstig	15/29 (51,7)	30,29 [11,86; NE]	22/32 (68,8)	7,29 [3,43; 15,29]	0,44 [0,22; 0,91]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,8897
Günstig	87/103 (84,5)	12,14 [6,29; 15,29]	88/110 (80,0)	9,14 [4,14; 13,71]	0,87 [0,64; 1,18]	
Intermediär und ungünstig	167/226 (73,9)	9,71 [6,29; 15,71]	151/207 (72,9)	9,14 [6,29; 13,29]	0,88 [0,70; 1,10]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-86). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit der Studie 307 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 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geschlecht						0,1639
Weiblich	100/100 (100,0)	8 [5; 10]	80/80 (100,0)	8 [5; 9]	0,89 [0,66; 1,20]	
Männlich	251/252 (99,6)	8 [7; 9]	255/260 (98,1)	9 [8; 10]	1,16 [0,97; 1,38]	
Altersgruppe (Jahre)						0,4699
≥ 65	158/159 (99,4)	8 [5; 9]	124/125 (99,2)	8 [6; 9]	1,01 [0,80; 1,28]	
< 65	193/193 (100,0)	8 [7; 9]	211/215 (98,1)	9 [8; 10]	1,13 [0,93; 1,38]	
Region gemäß IxRS						0,8659
Rest der Welt	156/156 (100,0)	9 [8; 11]	149/151 (98,7)	9 [8; 11]	1,09 [0,87; 1,36]	
Westeuropa und Nordamerika	195/196 (99,5)	7 [5; 8]	186/189 (98,4)	8 [7; 9]	1,12 [0,92; 1,38]	
IMDC-Risikoscore						0,4165
Günstig	109/109 (100,0)	9 [7; 11]	114/117 (97,4)	9 [8; 11]	1,12 [0,86; 1,46]	
Intermediär	207/208 (99,5)	8 [7; 9]	184/185 (99,5)	8 [7; 9]	1,01 [0,83; 1,24]	
Ungünstig	33/33 (100,0)	7 [3; 9]	34/35 (97,1)	13 [8; 15]	1,46 [0,89; 2,39]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7992
Günstig	109/109 (100,0)	9 [7; 11]	114/117 (97,4)	9 [8; 11]	1,12 [0,86; 1,46]	
Intermediär und ungünstig	240/241 (99,6)	8 [7; 9]	218/220 (99,1)	8 [7; 10]	1,07 [0,89; 1,29]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-87). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gefäßerkrankungen“ und „Endokrine Erkrankungen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-53). Die Subgruppenanalysen zu diesen SOC sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,1097
Weiblich	27/100 (27,0)	NE [767; NE]	32/80 (40,0)	NE [210; NE]	0,53 [0,32; 0,89]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Männlich	42/252 (16,7)	NE [NE; NE]	98/260 (37,7)	NE [380; NE]	0,31 [0,21; 0,45]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9121
≥ 65	34/159 (21,4)	NE [NE; NE]	53/125 (42,4)	337 [174; NE]	0,37 [0,24; 0,57]	
< 65	35/193 (18,1)	NE [NE; NE]	77/215 (35,8)	NE [590; NE]	0,36 [0,24; 0,54]	
Region gemäß IxRS						0,1745
Rest der Welt	26/156 (16,7)	NE [NE; NE]	62/151 (41,1)	NE [244; NE]	0,29 [0,18; 0,47]	
Westeuropa und Nordamerika	43/196 (21,9)	NE [NE; NE]	68/189 (36,0)	NE [380; NE]	0,44 [0,30; 0,65]	
IMDC-Risikoscore						0,3933
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	40/117 (34,2)	NE [590; NE]	0,27 [0,14; 0,50]	
Intermediär	49/208 (23,6)	NE [NE; NE]	74/185 (40,0)	664 [244; NE]	0,43 [0,30; 0,62]	
Ungünstig	7/33 (21,2)	NE [688; NE]	15/35 (42,9)	147 [85; NE]	0,23 [0,09; 0,62]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,2860
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	40/117 (34,2)	NE [590; NE]	0,27 [0,14; 0,50]	
Intermediär und ungünstig	56/241 (23,2)	NE [NE; NE]	89/220 (40,5)	664 [235; NE]	0,40 [0,28; 0,56]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den

einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-88). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + 4Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5856
Weiblich	48/100 (48,0)	428 [294; NE]	47/80 (58,8)	117 [37; 478]	0,61 [0,40; 0,91]	
Männlich	122/252 (48,4)	554 [344; 903]	138/260 (53,1)	182 [85; 393]	0,69 [0,54; 0,88]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5846
≥ 65	81/159 (50,9)	372 [255; 710]	72/125 (57,6)	148 [64; 358]	0,70 [0,51; 0,96]	
< 65	89/193 (46,1)	752 [413; NE]	113/215 (52,6)	227 [61; 480]	0,65 [0,49; 0,86]	
Region gemäß IxRS						0,6767
Rest der Welt	63/156 (40,4)	NE [556; NE]	65/151 (43,0)	NE [267; NE]	0,71 [0,50; 1,01]	
Westeuropa und Nordamerika	107/196 (54,6)	339 [151; 548]	120/189 (63,5)	85 [43; 142]	0,65 [0,50; 0,85]	
IMDC-Risikoscore						0,7530
Günstig	55/109 (50,5)	505 [256; NE]	65/117 (55,6)	182 [42; 613]	0,72 [0,50; 1,03]	
Intermediär	96/208 (46,2)	556 [355; NE]	102/185 (55,1)	150 [64; 478]	0,64 [0,48; 0,85]	
Ungünstig	19/33 (57,6)	297 [143; 654]	17/35 (48,6)	125 [37; NE]	0,67 [0,34; 1,32]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7457
Günstig	55/109 (50,5)	505 [256; NE]	65/117 (55,6)	182 [42; 613]	0,72 [0,50; 1,03]	
Intermediär und ungünstig	115/241 (47,7)	548 [339; NE]	119/220 (54,1)	150 [73; 393]	0,65 [0,50; 0,84]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + 4Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-89). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Augenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,2000
Weiblich	18/100 (18,0)	NE [NE; NE]	15/80 (18,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,38; 1,53]	
Männlich	17/252 (6,7)	NE [NE; NE]	32/260 (12,3)	NE [NE; NE]	0,39 [0,22; 0,71]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2757
≥ 65	15/159 (9,4)	NE [NE; NE]	22/125 (17,6)	NE [786; NE]	0,40 [0,20; 0,77]	
< 65	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	25/215 (11,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,37; 1,21]	
Region gemäß IxRS						0,5269
Rest der Welt	15/156 (9,6)	NE [NE; NE]	18/151 (11,9)	NE [NE; NE]	0,61 [0,31; 1,22]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Westeuropa und Nordamerika	20/196 (10,2)	NE [NE; NE]	29/189 (15,3)	NE [NE; NE]	0,49 [0,28; 0,88]	
IMDC-Risikoscore						0,5821
Günstig	9/109 (8,3)	NE [NE; NE]	16/117 (13,7)	NE [NE; NE]	0,49 [0,22; 1,12]	
Intermediär	21/208 (10,1)	NE [NE; NE]	28/185 (15,1)	NE [NE; NE]	0,49 [0,27; 0,87]	
Ungünstig	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [236; NE]	1,00 [0,23; 4,44]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9025
Günstig	9/109 (8,3)	NE [NE; NE]	16/117 (13,7)	NE [NE; NE]	0,49 [0,22; 1,12]	
Intermediär und ungünstig	26/241 (10,8)	NE [NE; NE]	31/220 (14,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,32; 0,92]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Augenerkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-90). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,0563
Weiblich	82/100 (82,0)	35 [19; 50]	70/80 (87,5)	15 [10; 17]	0,64 [0,46; 0,88]	
Männlich	223/252 (88,5)	43 [34; 65]	216/260 (83,1)	20 [16; 24]	0,89 [0,74; 1,08]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3080
≥ 65	139/159 (87,4)	40 [28; 71]	111/125 (88,8)	18 [15; 23]	0,70 [0,54; 0,90]	
< 65	166/193 (86,0)	41 [30; 63]	175/215 (81,4)	16 [15; 22]	0,88 [0,71; 1,08]	
Region gemäß IxRS						0,9314
Rest der Welt	126/156 (80,8)	83 [46; 125]	119/151 (78,8)	55 [17; 66]	0,82 [0,64; 1,06]	
Westeuropa und Nordamerika	179/196 (91,3)	28 [21; 37]	167/189 (88,4)	15 [15; 17]	0,81 [0,66; 1,01]	
IMDC-Risikoscore						0,8352
Günstig	95/109 (87,2)	35 [21; 58]	97/117 (82,9)	17 [14; 29]	0,90 [0,68; 1,19]	
Intermediär	182/208 (87,5)	43 [36; 67]	158/185 (85,4)	17 [15; 22]	0,79 [0,64; 0,98]	
Ungünstig	27/33 (81,8)	34 [14; 70]	29/35 (82,9)	19 [15; 66]	0,79 [0,46; 1,36]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5395
Günstig	95/109 (87,2)	35 [21; 58]	97/117 (82,9)	17 [14; 29]	0,90 [0,68; 1,19]	
Intermediär und ungünstig	209/241 (86,7)	41 [34; 65]	187/220 (85,0)	18 [15; 22]	0,79 [0,65; 0,96]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ keine

statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-91). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8111
Weiblich	56/100 (56,0)	269 [127; 418]	33/80 (41,2)	548 [281; 876]	1,41 [0,92; 2,17]	
Männlich	172/252 (68,3)	189 [102; 271]	123/260 (47,3)	415 [314; 527]	1,50 [1,19; 1,89]	
Altersgruppe (Jahre)						0,6230
≥ 65	104/159 (65,4)	213 [139; 298]	56/125 (44,8)	410 [328; 640]	1,54 [1,11; 2,13]	
< 65	124/193 (64,2)	176 [105; 291]	100/215 (46,5)	422 [281; 563]	1,42 [1,09; 1,85]	
Region gemäß IxRS						0,7433
Rest der Welt	91/156 (58,3)	291 [194; 418]	61/151 (40,4)	640 [410; 876]	1,52 [1,10; 2,10]	
Westeuropa und Nordamerika	137/196 (69,9)	123 [62; 226]	95/189 (50,3)	328 [167; 418]	1,43 [1,10; 1,87]	
IMDC-Risikoscore						0,7548
Günstig	69/109 (63,3)	240 [71; 342]	55/117 (47,0)	422 [328; 876]	1,57 [1,10; 2,23]	
Intermediär	134/208 (64,4)	215 [140; 281]	86/185 (46,5)	357 [230; 563]	1,33 [1,02; 1,75]	
Ungünstig	24/33 (72,7)	64 [18; 269]	15/35 (42,9)	127 [86; NE]	1,71 [0,89; 3,31]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5569
Günstig	69/109 (63,3)	240 [71; 342]	55/117 (47,0)	422 [328; 876]	1,57 [1,10; 2,23]	
Intermediär und ungünstig	158/241 (65,6)	193 [123; 274]	101/220 (45,9)	357 [228; 563]	1,37 [1,06; 1,76]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-92). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,7882
Weiblich	40/100 (40,0)	797 [399; NE]	18/80 (22,5)	NE [526; NE]	1,76 [1,01; 3,08]	
Männlich	113/252 (44,8)	735 [426; NE]	65/260 (25,0)	NE [NE; NE]	1,64 [1,21; 2,23]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3756
≥ 65	74/159 (46,5)	437 [253; NE]	40/125 (32,0)	NE [NE; NE]	1,44 [0,98; 2,11]	
< 65	79/193 (40,9)	817 [595; NE]	43/215 (20,0)	NE [NE; NE]	1,78 [1,23; 2,59]	
Region gemäß IxRS						0,0015
Rest der Welt	72/156 (46,2)	514 [275; NE]	26/151 (17,2)	NE [NE; NE]	2,85 [1,82; 4,47]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Westeuropa und Nordamerika	81/196 (41,3)	817 [557; NE]	57/189 (30,2)	NE [568; NE]	1,14 [0,81; 1,60]	
IMDC-Risikoscore						0,1736
Günstig	45/109 (41,3)	817 [514; NE]	23/117 (19,7)	NE [NE; NE]	2,13 [1,29; 3,52]	
Intermediär	95/208 (45,7)	590 [420; NE]	49/185 (26,5)	NE [712; NE]	1,55 [1,10; 2,19]	
Ungünstig	12/33 (36,4)	NE [323; NE]	11/35 (31,4)	NE [106; NE]	0,86 [0,37; 2,00]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1885
Günstig	45/109 (41,3)	817 [514; NE]	23/117 (19,7)	NE [NE; NE]	2,13 [1,29; 3,52]	
Intermediär und ungünstig	107/241 (44,4)	673 [422; NE]	60/220 (27,3)	NE [712; NE]	1,42 [1,03; 1,96]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0015). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,67; 95 %-KI [1,28; 2,18], vgl. Tabelle 4-53) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-93). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

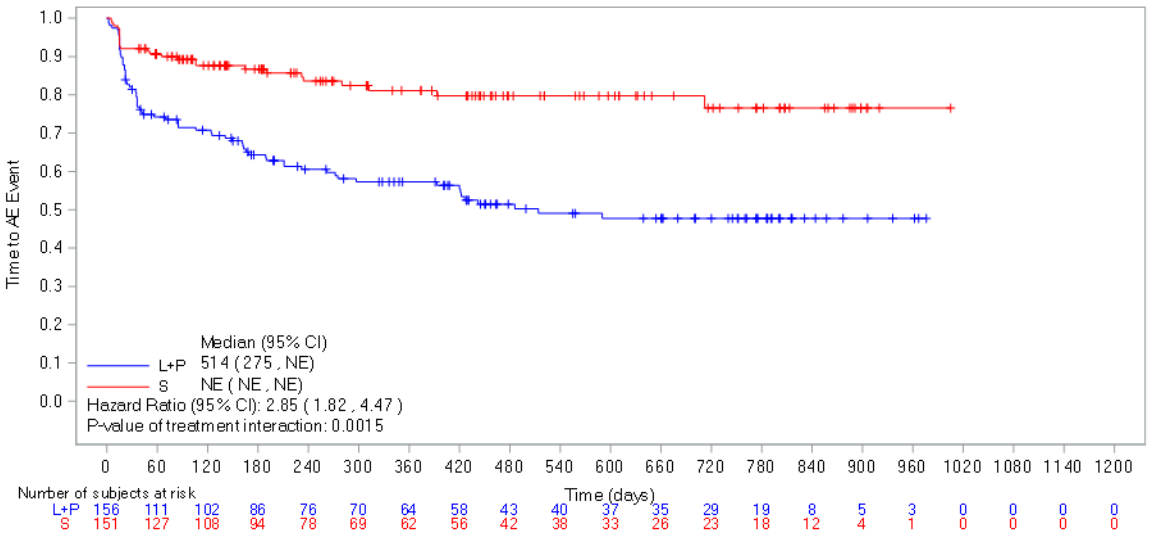

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

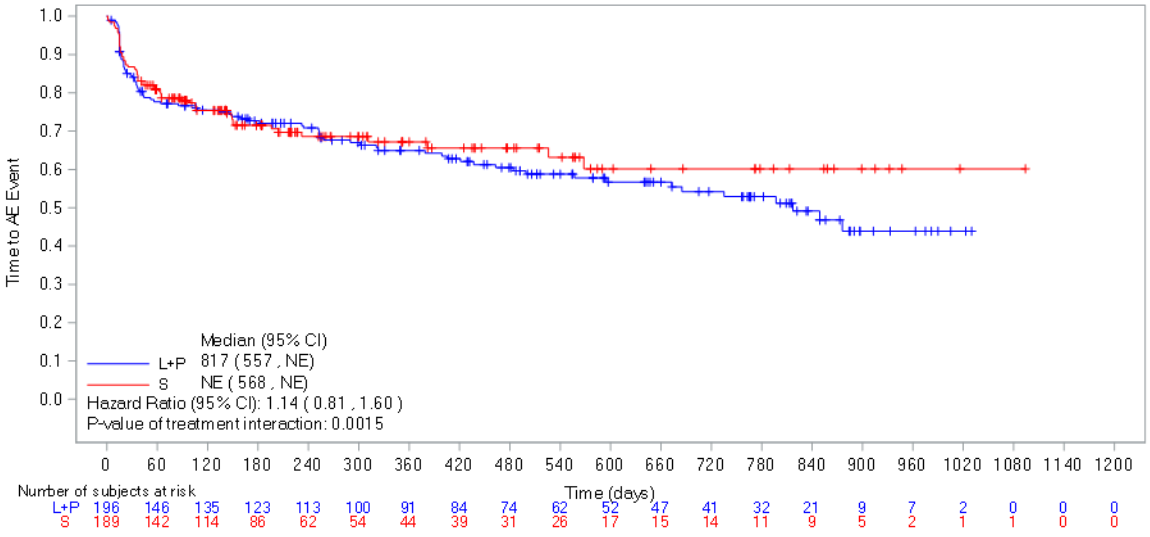

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0206
Weiblich	51/100 (51,0)	309 [162; NE]	35/80 (43,8)	444 [134; NE]	1,09 [0,71; 1,68]	
Männlich	163/252 (64,7)	121 [65; 205]	98/260 (37,7)	876 [400; NE]	1,99 [1,55; 2,56]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5861
≥ 65	101/159 (63,5)	123 [64; 238]	48/125 (38,4)	NE [233; NE]	1,81 [1,28; 2,55]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
< 65	113/193 (58,5)	223 [110; 479]	85/215 (39,5)	659 [393; NE]	1,59 [1,20; 2,11]	
Region gemäß IxRS						0,4287
Rest der Welt	81/156 (51,9)	349 [136; NE]	53/151 (35,1)	NE [540; NE]	1,55 [1,10; 2,20]	
Westeuropa und Nordamerika	133/196 (67,9)	113 [64; 196]	80/189 (42,3)	444 [232; NE]	1,83 [1,39; 2,42]	
IMDC-Risikoscore						0,6532
Günstig	63/109 (57,8)	292 [97; 507]	49/117 (41,9)	659 [393; NE]	1,52 [1,05; 2,21]	
Intermediär	129/208 (62,0)	159 [100; 283]	71/185 (38,4)	876 [360; NE]	1,78 [1,33; 2,38]	
Ungünstig	21/33 (63,6)	91 [28; 556]	11/35 (31,4)	NE [105; NE]	2,25 [1,08; 4,70]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4439
Günstig	63/109 (57,8)	292 [97; 507]	49/117 (41,9)	659 [393; NE]	1,52 [1,05; 2,21]	
Intermediär und ungünstig	150/241 (62,2)	148 [80; 223]	82/220 (37,3)	876 [360; NE]	1,83 [1,40; 2,39]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Geschlecht (p=0,0206). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,70; 95 %-KI [1,37; 2,12], vgl. Tabelle 4-53) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-94). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

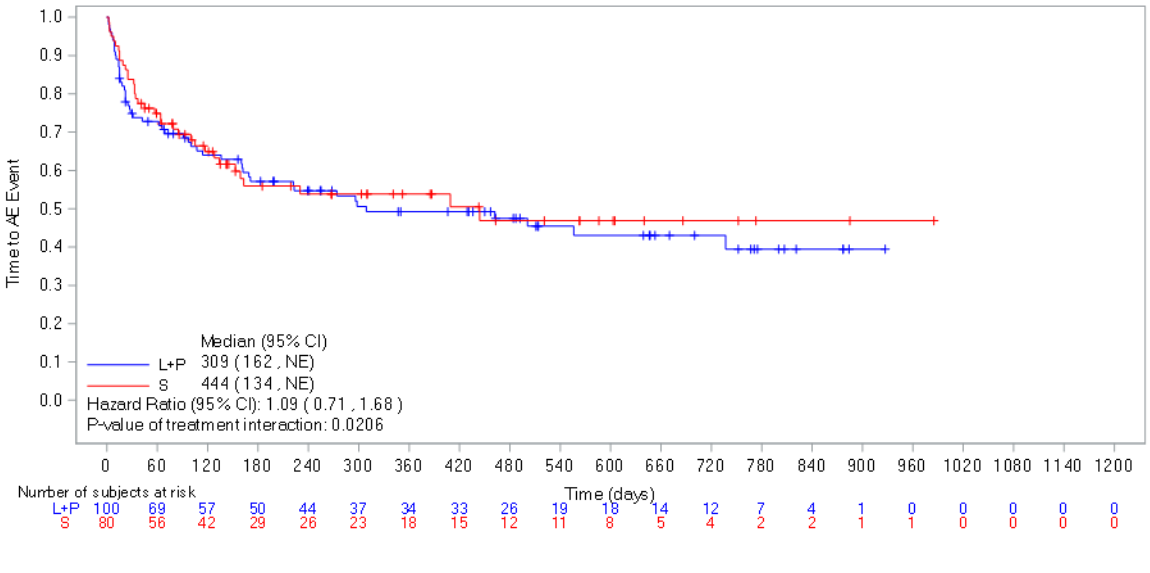

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

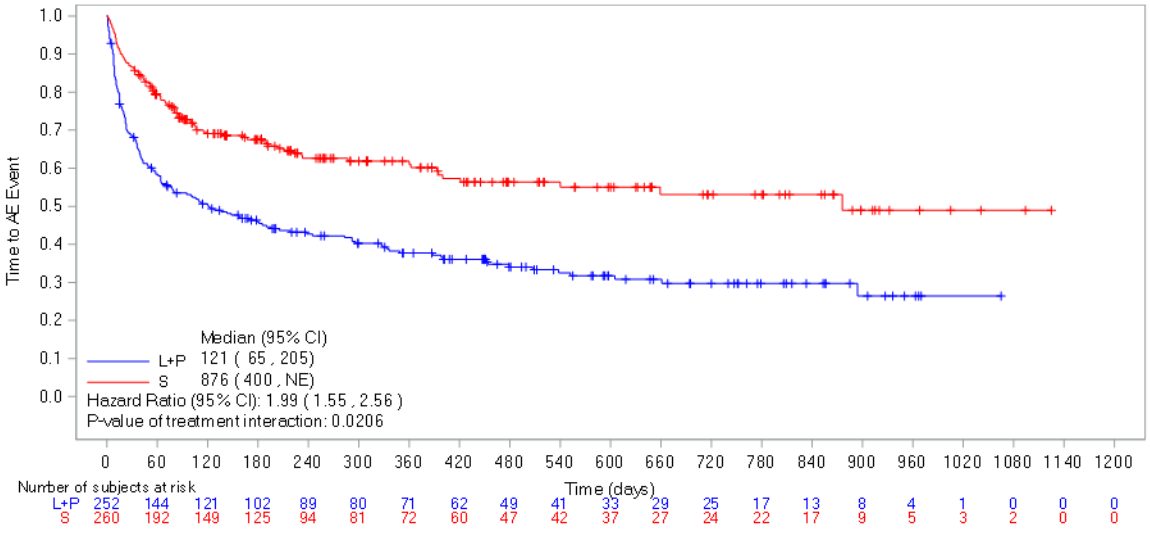

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6844
Weiblich	57/100 (57,0)	98 [41; 387]	32/80 (40,0)	NE [133; NE]	1,45 [0,94; 2,23]	
Männlich	157/252 (62,3)	133 [78; 295]	124/260 (47,7)	397 [190; 736]	1,27 [1,00; 1,60]	
Altersgruppe (Jahre)						0,4857
≥ 65	98/159 (61,6)	78 [37; 232]	65/125 (52,0)	190 [62; 736]	1,18 [0,86; 1,61]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
< 65	116/193 (60,1)	184 [96; 455]	91/215 (42,3)	650 [317; NE]	1,36 [1,03; 1,79]	
Region gemäß IxRS						0,4999
Rest der Welt	78/156 (50,0)	400 [182; NE]	62/151 (41,1)	736 [339; NE]	1,19 [0,85; 1,67]	
Westeuropa und Nordamerika	136/196 (69,4)	63 [41; 106]	94/189 (49,7)	232 [110; 505]	1,36 [1,05; 1,78]	
IMDC-Risikoscore						0,4385
Günstig	66/109 (60,6)	130 [63; 348]	56/117 (47,9)	399 [67; NE]	1,24 [0,87; 1,77]	
Intermediär	125/208 (60,1)	106 [57; 400]	88/185 (47,6)	339 [133; NE]	1,25 [0,95; 1,64]	
Ungünstig	21/33 (63,6)	184 [36; 535]	10/35 (28,6)	NE [186; NE]	1,87 [0,87; 4,05]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7142
Günstig	66/109 (60,6)	130 [63; 348]	56/117 (47,9)	399 [67; NE]	1,24 [0,87; 1,77]	
Intermediär und ungünstig	146/241 (60,6)	115 [63; 295]	98/220 (44,5)	448 [186; NE]	1,32 [1,02; 1,71]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Gefäßerkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den einzelnen subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-95). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3949
Weiblich	46/100 (46,0)	435 [167; NE]	26/80 (32,5)	NE [295; NE]	1,47 [0,91; 2,37]	
Männlich	134/252 (53,2)	273 [190; 400]	74/260 (28,5)	902 [485; NE]	1,90 [1,43; 2,52]	
Altersgruppe (Jahre)						0,4348
≥ 65	74/159 (46,5)	358 [170; NE]	37/125 (29,6)	NE [505; NE]	1,58 [1,06; 2,34]	
< 65	106/193 (54,9)	270 [190; 401]	63/215 (29,3)	902 [440; NE]	1,92 [1,41; 2,63]	
Region gemäß IxRS						0,6067
Rest der Welt	83/156 (53,2)	247 [165; 652]	50/151 (33,1)	566 [440; NE]	1,66 [1,17; 2,37]	
Westeuropa und Nordamerika	97/196 (49,5)	356 [190; NE]	50/189 (26,5)	NE [505; NE]	1,92 [1,37; 2,71]	
IMDC-Risikoscore						0,6262
Günstig	53/109 (48,6)	343 [183; NE]	32/117 (27,4)	NE [737; NE]	2,06 [1,32; 3,19]	
Intermediär	110/208 (52,9)	247 [167; 401]	61/185 (33,0)	484 [358; NE]	1,59 [1,16; 2,18]	
Ungünstig	15/33 (45,5)	435 [139; NE]	7/35 (20,0)	NE [232; NE]	1,48 [0,59; 3,73]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3237
Günstig	53/109 (48,6)	343 [183; NE]	32/117 (27,4)	NE [737; NE]	2,06 [1,32; 3,19]	
Intermediär und ungünstig	125/241 (51,9)	307 [190; 408]	68/220 (30,9)	484 [400; NE]	1,58 [1,17; 2,13]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-96). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zeigten sich für die PT „Anämie“, „Stomatitis“, „Thrombozytopenie“, „Leukozytenzahl erniedrigt“, „Dysgeusie“, „Dyspepsie“, „Epistaxis“, „Gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Ageusie“, „Leukopenie“, „Neutropenie“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, „Thrombozytenzahl vermindert“, „Proteinurie“, „Pruritus“, „Ausschlag“, „Ausschlag makulo-papulös“, „Gewicht erniedrigt“, „Arthralgie“, „Abdominalschmerz“, „Mundtrockenheit“, „Dysphonie“, „Hypercholesterinämie“, „Hypertonie“, „Hypothyreose“, „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“, „Myalgie“ und „Amylase erhöht“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-54). Die Subgruppenanalysen zu den diesen PT sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet. Für die PT „Hautverfärbung“, „Augenlidödem“ und „Gesichtsödem“ sind in keiner Subgruppe zehn oder mehr als zehn Ereignisse aufgetreten daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0835
Weiblich	16/100 (16,0)	NE [NE; NE]	13/80 (16,2)	NE [NE; NE]	0,84 [0,40; 1,76]	
Männlich	27/252 (10,7)	NE [NE; NE]	53/260 (20,4)	NE [NE; NE]	0,40 [0,25; 0,63]	
Altersgruppe (Jahre)						0,6833
≥ 65	22/159 (13,8)	NE [NE; NE]	31/125 (24,8)	NE [NE; NE]	0,45 [0,26; 0,78]	
< 65	21/193 (10,9)	NE [NE; NE]	35/215 (16,3)	NE [NE; NE]	0,49 [0,28; 0,85]	
Region gemäß IxRS						0,4425
Rest der Welt	17/156 (10,9)	NE [NE; NE]	32/151 (21,2)	NE [NE; NE]	0,41 [0,23; 0,74]	

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Westeuropa und Nordamerika	26/196 (13,3)	NE [NE; NE]	34/189 (18,0)	NE [NE; NE]	0,57 [0,34; 0,95]	
IMDC-Risikoscore						0,5113
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	13/117 (11,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,22; 1,30]	
Intermediär	29/208 (13,9)	NE [NE; NE]	40/185 (21,6)	NE [NE; NE]	0,49 [0,30; 0,80]	
Ungünstig	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	12/35 (34,3)	NE [86; NE]	0,30 [0,11; 0,86]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5827
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	13/117 (11,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,22; 1,30]	
Intermediär und ungünstig	35/241 (14,5)	NE [NE; NE]	52/220 (23,6)	NE [NE; NE]	0,45 [0,29; 0,70]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Anämie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-97). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Stomatitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3100
Weiblich	37/100 (37,0)	881 [338; NE]	38/80 (47,5)	957 [29; 957]	0,59 [0,37; 0,93]	
Männlich	85/252 (33,7)	NE [NE; NE]	93/260 (35,8)	NE [785; NE]	0,80 [0,59; 1,07]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5199
≥ 65	53/159 (33,3)	NE [NE; NE]	51/125 (40,8)	957 [111; 957]	0,69 [0,47; 1,02]	
< 65	69/193 (35,8)	NE [881; NE]	80/215 (37,2)	NE [732; NE]	0,77 [0,56; 1,06]	
Region gemäß IxRS						0,9388
Rest der Welt	39/156 (25,0)	NE [881; NE]	42/151 (27,8)	NE [NE; NE]	0,77 [0,50; 1,19]	
Westeuropa und Nordamerika	83/196 (42,3)	NE [379; NE]	89/189 (47,1)	732 [109; NE]	0,71 [0,53; 0,97]	
IMDC-Risikoscore						0,6883
Günstig	40/109 (36,7)	NE [734; NE]	52/117 (44,4)	785 [127; NE]	0,67 [0,44; 1,01]	
Intermediär	70/208 (33,7)	NE [NE; NE]	66/185 (35,7)	957 [957; NE]	0,79 [0,56; 1,11]	
Ungünstig	12/33 (36,4)	NE [188; NE]	11/35 (31,4)	NE [106; NE]	0,98 [0,43; 2,25]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4583
Günstig	40/109 (36,7)	NE [734; NE]	52/117 (44,4)	785 [127; NE]	0,67 [0,44; 1,01]	
Intermediär und ungünstig	82/241 (34,0)	NE [NE; NE]	77/220 (35,0)	957 [957; NE]	0,81 [0,59; 1,11]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Stomatitis“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-98). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6187
Weiblich	6/100 (6,0)	NE [NE; NE]	15/80 (18,8)	NE [NE; NE]	0,29 [0,11; 0,74]	
Männlich	9/252 (3,6)	NE [NE; NE]	38/260 (14,6)	NE [NE; NE]	0,20 [0,10; 0,42]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3111
≥ 65	9/159 (5,7)	NE [NE; NE]	20/125 (16,0)	NE [NE; NE]	0,31 [0,14; 0,69]	
< 65	6/193 (3,1)	NE [NE; NE]	33/215 (15,3)	NE [NE; NE]	0,17 [0,07; 0,40]	
Region gemäß IxRS						0,3892
Rest der Welt	7/156 (4,5)	NE [NE; NE]	19/151 (12,6)	NE [NE; NE]	0,32 [0,13; 0,76]	
Westeuropa und Nordamerika	8/196 (4,1)	NE [NE; NE]	34/189 (18,0)	NE [NE; NE]	0,19 [0,09; 0,40]	
IMDC-Risikoscore						0,4311
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	21/117 (17,9)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,45]	
Intermediär	12/208 (5,8)	NE [NE; NE]	27/185 (14,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,17; 0,67]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,2584
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	21/117 (17,9)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,45]	
Intermediär und ungünstig	12/241 (5,0)	NE [NE; NE]	31/220 (14,1)	NE [NE; NE]	0,30 [0,15; 0,58]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Thrombozytopenie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-99). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,9153
Weiblich	3/100 (3,0)	NE [NE; NE]	9/80 (11,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,05; 0,76]	
Männlich	7/252 (2,8)	NE [NE; NE]	24/260 (9,2)	NE [NE; NE]	0,23 [0,10; 0,53]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3833
≥ 65	8/159 (5,0)	NE [926; NE]	19/125 (15,2)	NE [NE; NE]	0,24 [0,10; 0,55]	
< 65	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	14/215 (6,5)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,57]	
Region gemäß IxRS						0,0610
Rest der Welt	1/156 (0,6)	NE [NE; NE]	16/151 (10,6)	NE [NE; NE]	0,05 [<0,01; 0,40]	

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Westeuropa und Nordamerika	9/196 (4,6)	NE [NE; NE]	17/189 (9,0)	NE [NE; NE]	0,34 [0,15; 0,78]	
IMDC-Risikoscore						0,9608
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,19 [0,05; 0,67]	
Intermediär	7/208 (3,4)	NE [NE; NE]	19/185 (10,3)	NE [NE; NE]	0,25 [0,10; 0,60]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7836
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,19 [0,05; 0,67]	
Intermediär und ungünstig	7/241 (2,9)	NE [NE; NE]	19/220 (8,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,10; 0,60]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Status; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-100). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysgeusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6878
Weiblich	10/100 (10,0)	NE [NE; NE]	21/80 (26,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,71]	
Männlich	33/252 (13,1)	NE [NE; NE]	74/260 (28,5)	NE [NE; NE]	0,36 [0,24; 0,54]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1551
≥ 65	21/159 (13,2)	NE [NE; NE]	29/125 (23,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,28; 0,86]	
< 65	22/193 (11,4)	NE [NE; NE]	66/215 (30,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,17; 0,46]	
Region gemäß IxRS						0,6676
Rest der Welt	12/156 (7,7)	NE [NE; NE]	31/151 (20,5)	NE [NE; NE]	0,32 [0,16; 0,62]	
Westeuropa und Nordamerika	31/196 (15,8)	NE [NE; NE]	64/189 (33,9)	NE [NE; NE]	0,36 [0,23; 0,55]	
IMDC-Risikoscore						0,7106
Günstig	18/109 (16,5)	NE [NE; NE]	38/117 (32,5)	NE [NE; NE]	0,41 [0,23; 0,72]	
Intermediär	22/208 (10,6)	NE [NE; NE]	50/185 (27,0)	NE [NE; NE]	0,32 [0,19; 0,52]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,48 [0,12; 1,94]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4727
Günstig	18/109 (16,5)	NE [NE; NE]	38/117 (32,5)	NE [NE; NE]	0,41 [0,23; 0,72]	
Intermediär und ungünstig	25/241 (10,4)	NE [NE; NE]	56/220 (25,5)	NE [NE; NE]	0,33 [0,21; 0,53]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Dysgeusie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-101). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7655
Weiblich	10/100 (10,0)	NE [NE; NE]	11/80 (13,8)	NE [NE; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	
Männlich	29/252 (11,5)	NE [NE; NE]	44/260 (16,9)	NE [988; NE]	0,53 [0,33; 0,85]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3046
≥ 65	16/159 (10,1)	NE [NE; NE]	23/125 (18,4)	NE [NE; NE]	0,43 [0,23; 0,82]	
< 65	23/193 (11,9)	NE [NE; NE]	32/215 (14,9)	NE [988; NE]	0,64 [0,38; 1,11]	
Region gemäß IxRS						0,5191
Rest der Welt	11/156 (7,1)	NE [NE; NE]	20/151 (13,2)	988 [988; NE]	0,48 [0,23; 1,01]	
Westeuropa und Nordamerika	28/196 (14,3)	NE [NE; NE]	35/189 (18,5)	NE [NE; NE]	0,59 [0,36; 0,98]	
IMDC-Risikoscore						0,0407
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	28/117 (23,9)	NE [NE; NE]	0,26 [0,12; 0,56]	
Intermediär	25/208 (12,0)	NE [NE; NE]	23/185 (12,4)	988 [988; NE]	0,75 [0,42; 1,32]	
Ungünstig	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,07 [0,28; 4,08]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,0131
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	28/117 (23,9)	NE [NE; NE]	0,26 [0,12; 0,56]	
Intermediär und ungünstig	31/241 (12,9)	NE [NE; NE]	27/220 (12,3)	988 [988; NE]	0,79 [0,47; 1,34]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Dyspepsie“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem IMDC-Risikoscore (p=0,0407) und zwischen der Behandlung und der IMDC-Risikoscore Gruppierung (p=0,0131). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,83]), vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-102). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zu den Subgruppenmerkmalen „IMDC-Risikoscore“ und „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ des PT „Dyspepsie“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

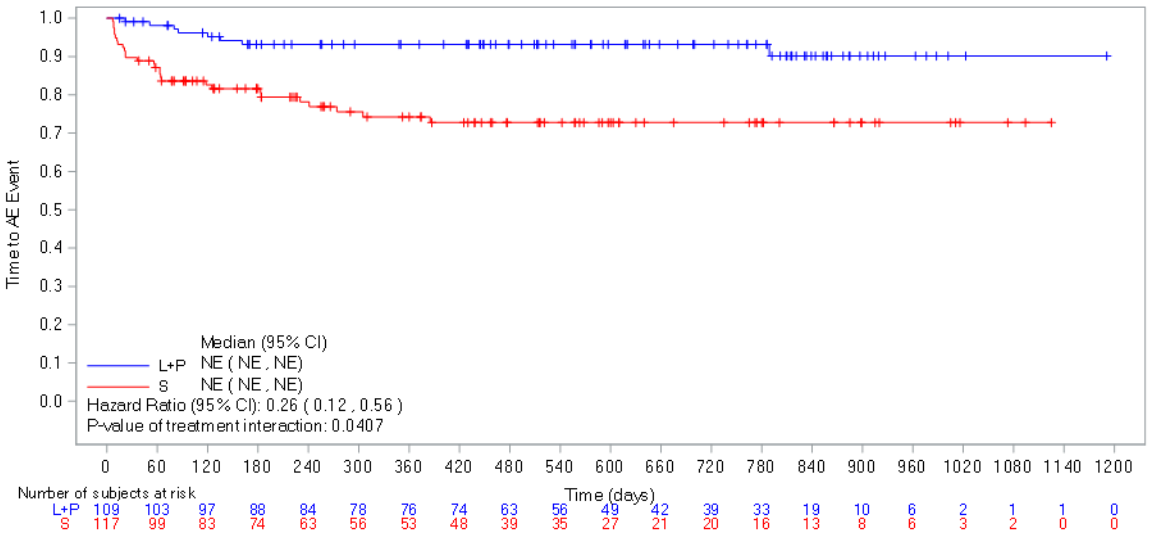

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

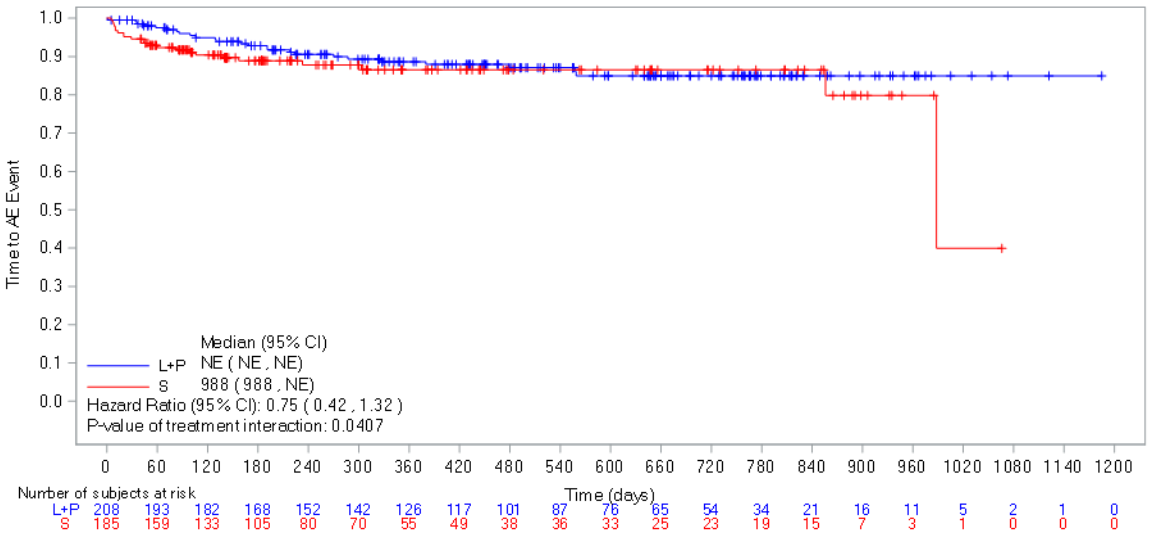

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

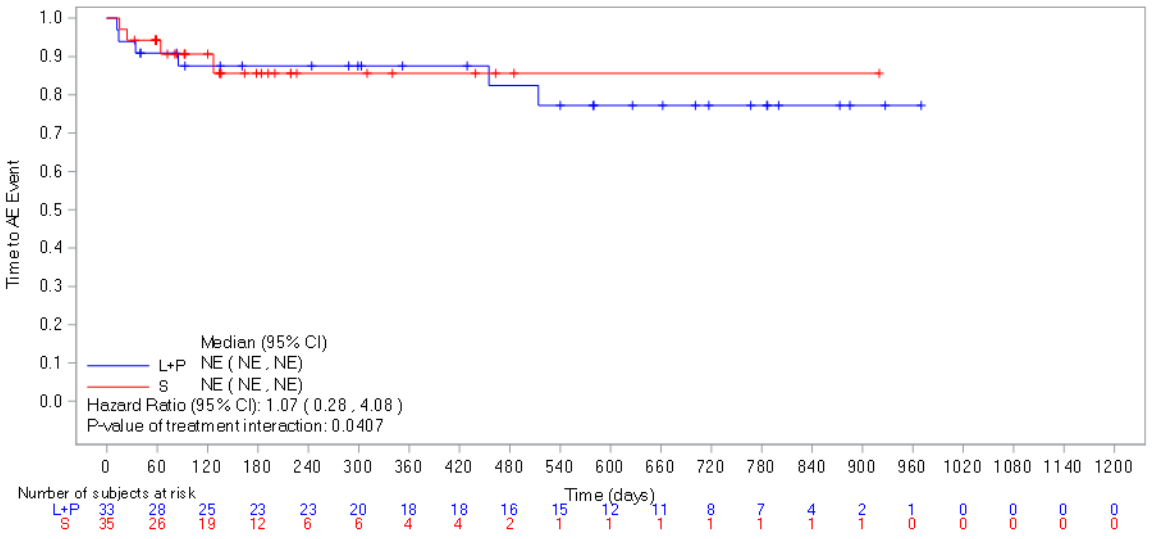

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

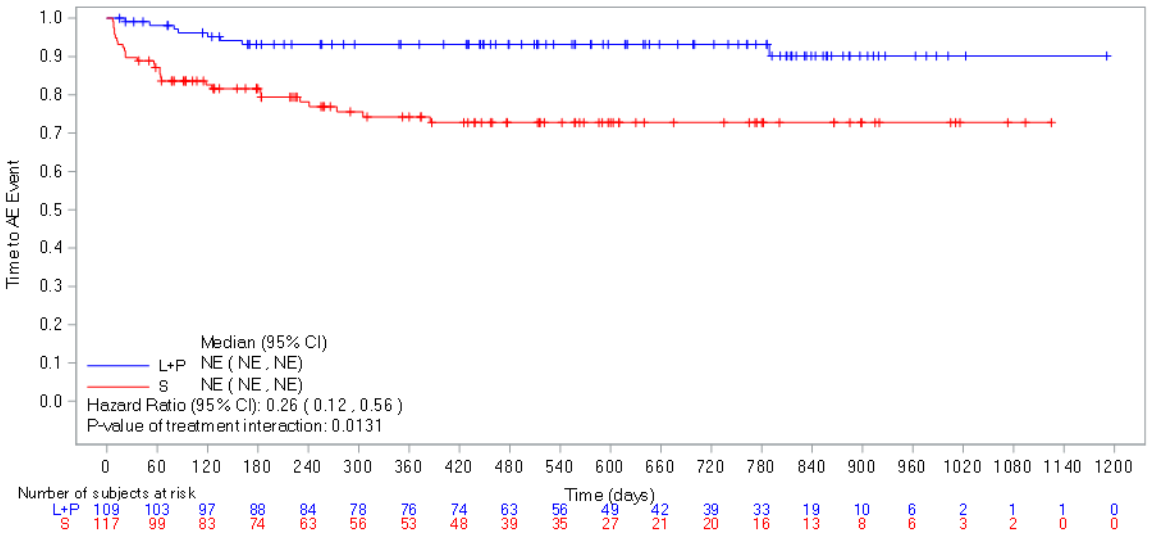

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

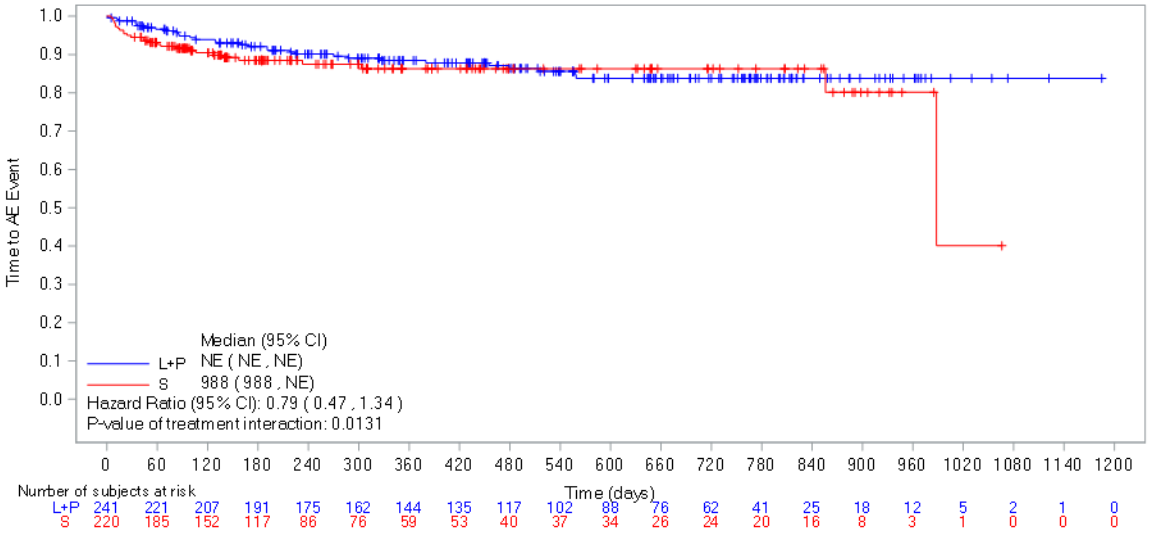

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dyspepsie“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Epistaxis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,1060
Weiblich	4/100 (4,0)	NE [NE; NE]	11/80 (13,8)	NE [NE; NE]	0,25 [0,08; 0,77]	
Männlich	21/252 (8,3)	NE [NE; NE]	26/260 (10,0)	NE [NE; NE]	0,73 [0,41; 1,30]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2521
≥ 65	8/159 (5,0)	NE [NE; NE]	14/125 (11,2)	NE [NE; NE]	0,40 [0,17; 0,96]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
< 65	17/193 (8,8)	NE [NE; NE]	23/215 (10,7)	NE [NE; NE]	0,70 [0,37; 1,31]	
Region gemäß IxRS						0,6383
Rest der Welt	6/156 (3,8)	NE [NE; NE]	11/151 (7,3)	NE [NE; NE]	0,50 [0,18; 1,34]	
Westeuropa und Nordamerika	19/196 (9,7)	NE [NE; NE]	26/189 (13,8)	NE [NE; NE]	0,59 [0,32; 1,06]	
IMDC-Risikoscore						0,5925
Günstig	10/109 (9,2)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,32; 1,62]	
Intermediär	11/208 (5,3)	NE [NE; NE]	19/185 (10,3)	NE [NE; NE]	0,42 [0,20; 0,90]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,13; 3,82]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4617
Günstig	10/109 (9,2)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,32; 1,62]	
Intermediär und ungünstig	14/241 (5,8)	NE [NE; NE]	22/220 (10,0)	NE [NE; NE]	0,47 [0,24; 0,93]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Status; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Epistaxis“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-103). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6541
Weiblich	5/100 (5,0)	NE [NE; NE]	10/80 (12,5)	NE [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,03]	
Männlich	11/252 (4,4)	NE [NE; NE]	20/260 (7,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,22; 0,97]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7967
≥ 65	7/159 (4,4)	NE [NE; NE]	10/125 (8,0)	NE [NE; NE]	0,46 [0,17; 1,22]	
< 65	9/193 (4,7)	NE [NE; NE]	20/215 (9,3)	NE [NE; NE]	0,41 [0,19; 0,92]	
Region gemäß IxRS						0,2592
Rest der Welt	1/156 (0,6)	NE [NE; NE]	6/151 (4,0)	NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,29]	
Westeuropa und Nordamerika	15/196 (7,7)	NE [NE; NE]	24/189 (12,7)	NE [NE; NE]	0,47 [0,25; 0,91]	
IMDC-Risikoscore						0,3598
Günstig	4/109 (3,7)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,27 [0,09; 0,83]	
Intermediär	9/208 (4,3)	NE [NE; NE]	13/185 (7,0)	NE [NE; NE]	0,51 [0,22; 1,20]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,14; 5,80]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,2404
Günstig	4/109 (3,7)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	0,27 [0,09; 0,83]	
Intermediär und ungünstig	12/241 (5,0)	NE [NE; NE]	15/220 (6,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,27; 1,23]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-104). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ageusie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,9902
Weiblich	0/100 (0,0)	NE [NE; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	NE	
Männlich	4/252 (1,6)	NE [NE; NE]	12/260 (4,6)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 0,99]	
Altersgruppe (Jahre)						0,4649
≥ 65	1/159 (0,6)	NE [NE; NE]	6/125 (4,8)	NE [NE; NE]	0,12 [0,01; 1,01]	
< 65	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	10/215 (4,7)	NE [NE; NE]	0,30 [0,08; 1,08]	
Region gemäß IxRS						0,2049
Rest der Welt	2/156 (1,3)	NE [NE; NE]	3/151 (2,0)	NE [NE; NE]	0,62 [0,10; 3,74]	
Westeuropa und Nordamerika	2/196 (1,0)	NE [NE; NE]	13/189 (6,9)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,57]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9542
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	5/117 (4,3)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,81]	
Intermediär und ungünstig	3/241 (1,2)	NE [NE; NE]	11/220 (5,0)	NE [NE; NE]	0,21 [0,06; 0,76]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Ageusie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-105). Für das Subgruppenmerkmal „IMDC-Risikoscore“ sind in keiner Subgruppe zehn oder mehr als zehn Ereignisse aufgetreten, daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt. Insgesamt konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Leukopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,2940
Weiblich	3/100 (3,0)	NE [NE; NE]	7/80 (8,8)	NE [NE; NE]	0,29 [0,08; 1,14]	
Männlich	2/252 (0,8)	NE [NE; NE]	17/260 (6,5)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,45]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2889
≥ 65	2/159 (1,3)	NE [NE; NE]	14/125 (11,2)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,42]	
< 65	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	10/215 (4,7)	NE [NE; NE]	0,27 [0,07; 1,00]	
Region gemäß IxRS						0,9466
Rest der Welt	3/156 (1,9)	NE [NE; NE]	14/151 (9,3)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,60]	
Westeuropa und Nordamerika	2/196 (1,0)	NE [NE; NE]	10/189 (5,3)	NE [NE; NE]	0,17 [0,04; 0,78]	
IMDC-Risikoscore						0,9675
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,40]	
Intermediär	4/208 (1,9)	NE [NE; NE]	13/185 (7,0)	NE [NE; NE]	0,22 [0,07; 0,68]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9905
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,40]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Intermediär und ungünstig	4/241 (1,7)	NE [NE; NE]	18/220 (8,2)	NE [NE; NE]	0,16 [0,05; 0,47]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Leukopenie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-106). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,1504
Weiblich	5/100 (5,0)	NE [NE; NE]	12/80 (15,0)	NE [NE; NE]	0,29 [0,10; 0,83]	
Männlich	4/252 (1,6)	NE [NE; NE]	34/260 (13,1)	NE [NE; NE]	0,09 [0,03; 0,27]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7808
≥ 65	4/159 (2,5)	NE [NE; NE]	19/125 (15,2)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,38]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
< 65	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	27/215 (12,6)	NE [NE; NE]	0,17 [0,07; 0,45]	
Region gemäß IxRS						0,7656
Rest der Welt	6/156 (3,8)	NE [NE; NE]	28/151 (18,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,07; 0,40]	
Westeuropa und Nordamerika	3/196 (1,5)	NE [NE; NE]	18/189 (9,5)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,45]	
IMDC-Risikoscore						0,9996
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	17/117 (14,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,57]	
Intermediär	6/208 (2,9)	NE [NE; NE]	25/185 (13,5)	NE [NE; NE]	0,16 [0,07; 0,40]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,8983
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	17/117 (14,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,57]	
Intermediär und ungünstig	6/241 (2,5)	NE [NE; NE]	28/220 (12,7)	NE [NE; NE]	0,15 [0,06; 0,36]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Neutropenie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-107). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,2546
Weiblich	4/100 (4,0)	NE [NE; NE]	10/80 (12,5)	NE [NE; NE]	0,27 [0,08; 0,87]	
Männlich	4/252 (1,6)	NE [NE; NE]	30/260 (11,5)	NE [NE; NE]	0,11 [0,04; 0,30]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9595
≥ 65	4/159 (2,5)	NE [NE; NE]	17/125 (13,6)	NE [NE; NE]	0,15 [0,05; 0,44]	
< 65	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	23/215 (10,7)	NE [NE; NE]	0,15 [0,05; 0,44]	
Region gemäß IxRS						0,2100
Rest der Welt	2/156 (1,3)	NE [NE; NE]	20/151 (13,2)	NE [NE; NE]	0,08 [0,02; 0,34]	
Westeuropa und Nordamerika	6/196 (3,1)	NE [NE; NE]	20/189 (10,6)	NE [NE; NE]	0,22 [0,09; 0,56]	
IMDC-Risikoscore						0,9820
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	19/117 (16,2)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,49]	
Intermediär	5/208 (2,4)	NE [NE; NE]	21/185 (11,4)	NE [NE; NE]	0,17 [0,06; 0,45]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,8453
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	19/117 (16,2)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,49]	
Intermediär und ungünstig	5/241 (2,1)	NE [NE; NE]	21/220 (9,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,06; 0,45]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-108). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7966
Weiblich	26/100 (26,0)	NE [NE; NE]	29/80 (36,2)	NE [192; NE]	0,58 [0,34; 0,99]	
Männlich	75/252 (29,8)	NE [NE; NE]	98/260 (37,7)	988 [401; NE]	0,64 [0,47; 0,86]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7632
≥ 65	42/159 (26,4)	NE [NE; NE]	45/125 (36,0)	NE [201; NE]	0,60 [0,39; 0,92]	
< 65	59/193 (30,6)	NE [NE; NE]	82/215 (38,1)	988 [401; NE]	0,65 [0,46; 0,91]	
Region gemäß IxRS						0,0339
Rest der Welt	57/156 (36,5)	NE [NE; NE]	57/151 (37,7)	NE [270; NE]	0,88 [0,61; 1,27]	
Westeuropa und Nordamerika	44/196 (22,4)	NE [NE; NE]	70/189 (37,0)	841 [277; NE]	0,43 [0,29; 0,63]	
IMDC-Risikoscore						0,5639
Günstig	35/109 (32,1)	NE [NE; NE]	56/117 (47,9)	270 [130; NE]	0,55 [0,36; 0,83]	
Intermediär	61/208 (29,3)	NE [NE; NE]	66/185 (35,7)	841 [423; 988]	0,67 [0,47; 0,96]	
Ungünstig	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	0,99 [0,26; 3,74]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3597
Günstig	35/109 (32,1)	NE [NE; NE]	56/117 (47,9)	270 [130; NE]	0,55 [0,36; 0,83]	
Intermediär und ungünstig	66/241 (27,4)	NE [NE; NE]	70/220 (31,8)	988 [841; 988]	0,70 [0,50; 0,98]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und Region gemäß IxRS (p=0,0339). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,62; 95 %-KI [0,48; 0,81]), vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-109). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmalen „Region gemäß IxRS“ des PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

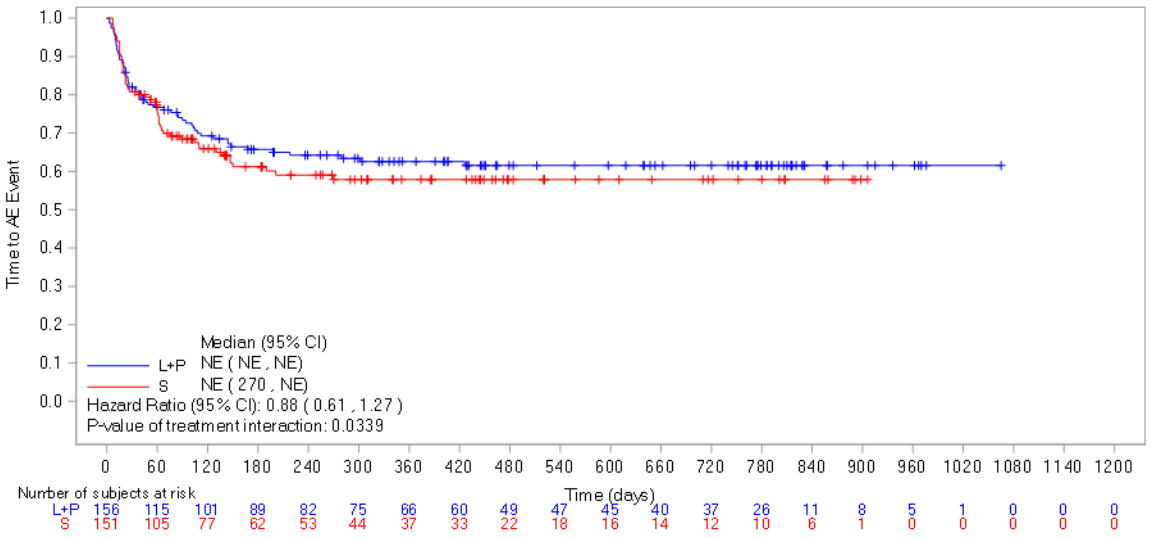

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

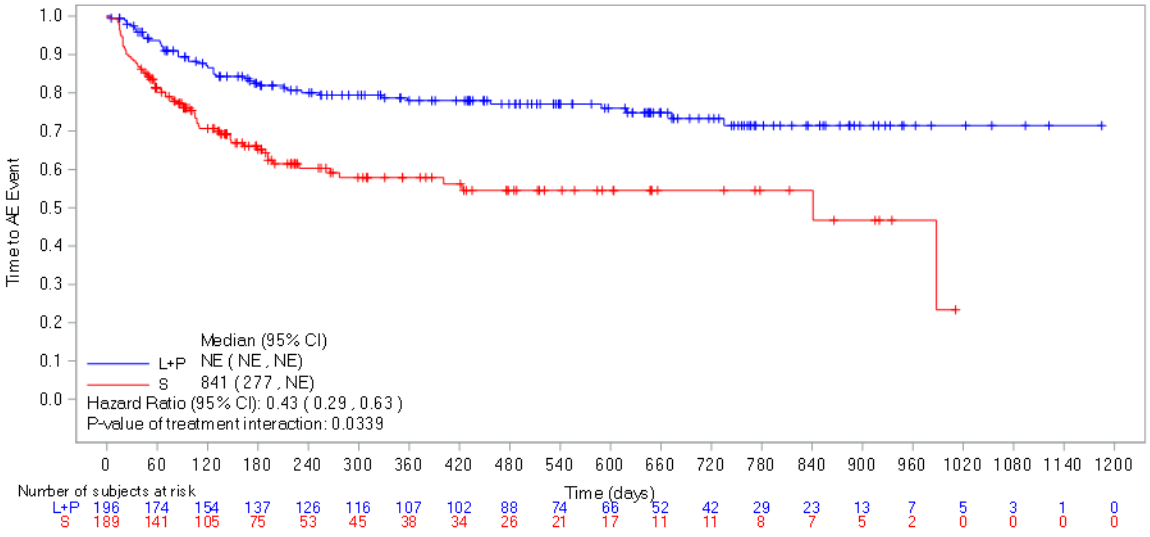

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8892
Weiblich	8/100 (8,0)	NE [NE; NE]	18/80 (22,5)	940 [NE; NE]	0,32 [0,14; 0,74]	
Männlich	14/252 (5,6)	NE [NE; NE]	43/260 (16,5)	NE [NE; NE]	0,29 [0,16; 0,53]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2082
≥ 65	17/159 (10,7)	NE [NE; NE]	33/125 (26,4)	940 [NE; NE]	0,34 [0,19; 0,61]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
< 65	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	28/215 (13,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,07; 0,48]	
Region gemäß IxRS						0,9513
Rest der Welt	13/156 (8,3)	NE [NE; NE]	35/151 (23,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,17; 0,62]	
Westeuropa und Nordamerika	9/196 (4,6)	NE [NE; NE]	26/189 (13,8)	NE [940; NE]	0,27 [0,12; 0,58]	
IMDC-Risikoscore						0,9999
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	25/117 (21,4)	NE [NE; NE]	0,31 [0,14; 0,69]	
Intermediär	14/208 (6,7)	NE [NE; NE]	36/185 (19,5)	NE [940; NE]	0,29 [0,16; 0,55]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9734
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	25/117 (21,4)	NE [NE; NE]	0,31 [0,14; 0,69]	
Intermediär und ungünstig	14/241 (5,8)	NE [NE; NE]	36/220 (16,4)	NE [940; NE]	0,30 [0,16; 0,56]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-110). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,2099
Weiblich	27/100 (27,0)	NE [797; NE]	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	3,66 [1,51; 8,89]	
Männlich	77/252 (30,6)	NE [NE; NE]	37/260 (14,2)	NE [NE; NE]	1,96 [1,32; 2,90]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5047
≥ 65	53/159 (33,3)	NE [NE; NE]	22/125 (17,6)	NE [NE; NE]	1,93 [1,17; 3,17]	
< 65	51/193 (26,4)	NE [NE; NE]	21/215 (9,8)	NE [NE; NE]	2,35 [1,41; 3,91]	
Region gemäß IxRS						0,0094
Rest der Welt	57/156 (36,5)	NE [514; NE]	15/151 (9,9)	NE [NE; NE]	3,75 [2,13; 6,63]	
Westeuropa und Nordamerika	47/196 (24,0)	NE [NE; NE]	28/189 (14,8)	NE [NE; NE]	1,46 [0,91; 2,33]	
IMDC-Risikoscore						0,7998
Günstig	29/109 (26,6)	NE [NE; NE]	16/117 (13,7)	NE [NE; NE]	1,97 [1,07; 3,62]	
Intermediär	66/208 (31,7)	NE [876; NE]	23/185 (12,4)	NE [NE; NE]	2,33 [1,45; 3,76]	
Ungünstig	8/33 (24,2)	NE [486; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,54 [0,45; 5,26]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7008
Günstig	29/109 (26,6)	NE [NE; NE]	16/117 (13,7)	NE [NE; NE]	1,97 [1,07; 3,62]	
Intermediär und ungünstig	74/241 (30,7)	NE [876; NE]	27/220 (12,3)	NE [NE; NE]	2,22 [1,42; 3,46]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Proteinurie“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0094). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 2,20; 95 %-KI [1,54; 3,14], vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-111). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Region gemäß IxRS“ des PT „Proteinurie“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

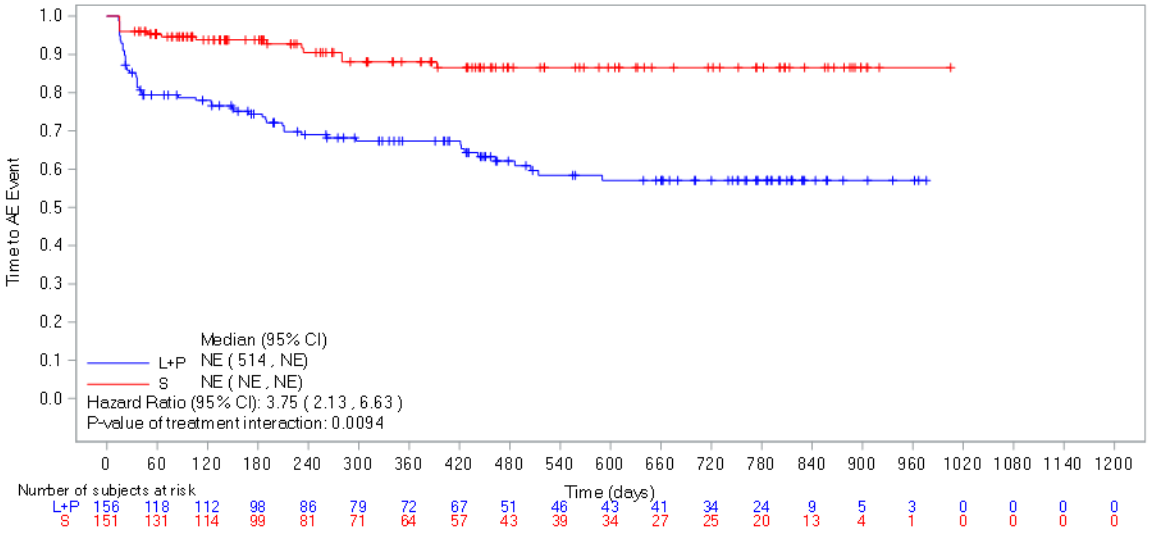

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

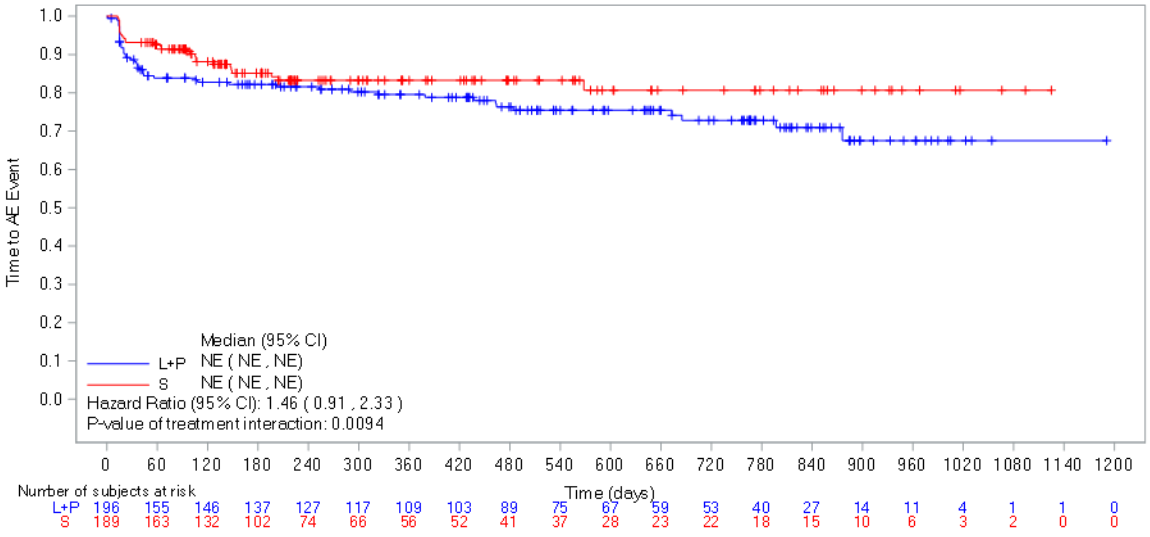

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Pruritus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,2024
Weiblich	13/100 (13,0)	NE [NE; NE]	2/80 (2,5)	NE [NE; NE]	4,70 [1,06; 20,94]	
Männlich	45/252 (17,9)	NE [NE; NE]	24/260 (9,2)	NE [NE; NE]	1,69 [1,03; 2,78]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1150
≥ 65	32/159 (20,1)	NE [NE; NE]	8/125 (6,4)	NE [NE; NE]	2,94 [1,35; 6,38]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
< 65	26/193 (13,5)	NE [NE; NE]	18/215 (8,4)	NE [NE; NE]	1,38 [0,75; 2,52]	
Region gemäß IxRS						0,7814
Rest der Welt	20/156 (12,8)	NE [NE; NE]	10/151 (6,6)	NE [NE; NE]	1,74 [0,81; 3,72]	
Westeuropa und Nordamerika	38/196 (19,4)	NE [NE; NE]	16/189 (8,5)	NE [NE; NE]	1,98 [1,10; 3,57]	
IMDC-Risikoscore						0,6979
Günstig	15/109 (13,8)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,56 [0,70; 3,47]	
Intermediär	35/208 (16,8)	NE [NE; NE]	14/185 (7,6)	NE [NE; NE]	1,90 [1,02; 3,54]	
Ungünstig	8/33 (24,2)	NE [680; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	3,22 [0,66; 15,66]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5246
Günstig	15/109 (13,8)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,56 [0,70; 3,47]	
Intermediär und ungünstig	43/241 (17,8)	NE [NE; NE]	16/220 (7,3)	NE [NE; NE]	2,05 [1,15; 3,65]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Pruritus“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-112). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0106
Weiblich	29/100 (29,0)	NE [687; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	5,69 [2,00; 16,20]	
Männlich	67/252 (26,6)	NE [NE; NE]	43/260 (16,5)	NE [NE; NE]	1,36 [0,92; 2,00]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2940
≥ 65	41/159 (25,8)	NE [NE; NE]	13/125 (10,4)	NE [NE; NE]	2,32 [1,24; 4,34]	
< 65	55/193 (28,5)	NE [NE; NE]	34/215 (15,8)	NE [NE; NE]	1,51 [0,98; 2,32]	
Region gemäß IxRS						0,6289
Rest der Welt	43/156 (27,6)	NE [NE; NE]	23/151 (15,2)	NE [NE; NE]	1,60 [0,96; 2,66]	
Westeuropa und Nordamerika	53/196 (27,0)	NE [NE; NE]	24/189 (12,7)	NE [NE; NE]	1,87 [1,15; 3,04]	
IMDC-Risikoscore						0,3060
Günstig	24/109 (22,0)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,89; 3,35]	
Intermediär	63/208 (30,3)	NE [892; NE]	32/185 (17,3)	NE [NE; NE]	1,47 [0,95; 2,25]	
Ungünstig	9/33 (27,3)	NE [253; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	8,96 [1,13; 71,06]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9378
Günstig	24/109 (22,0)	NE [NE; NE]	14/117 (12,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,89; 3,35]	
Intermediär und ungünstig	72/241 (29,9)	NE [892; NE]	33/220 (15,0)	NE [NE; NE]	1,67 [1,10; 2,53]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Ausschlag“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Geschlecht (p=0,0106). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,74; 95 %-KI [1,22; 2,47], vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-113). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

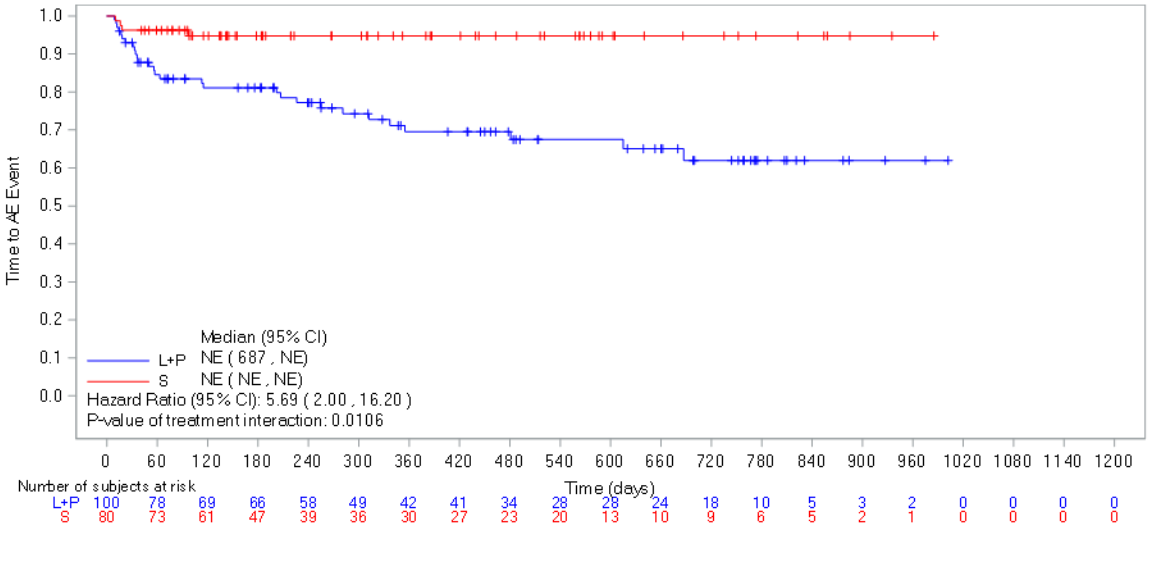

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

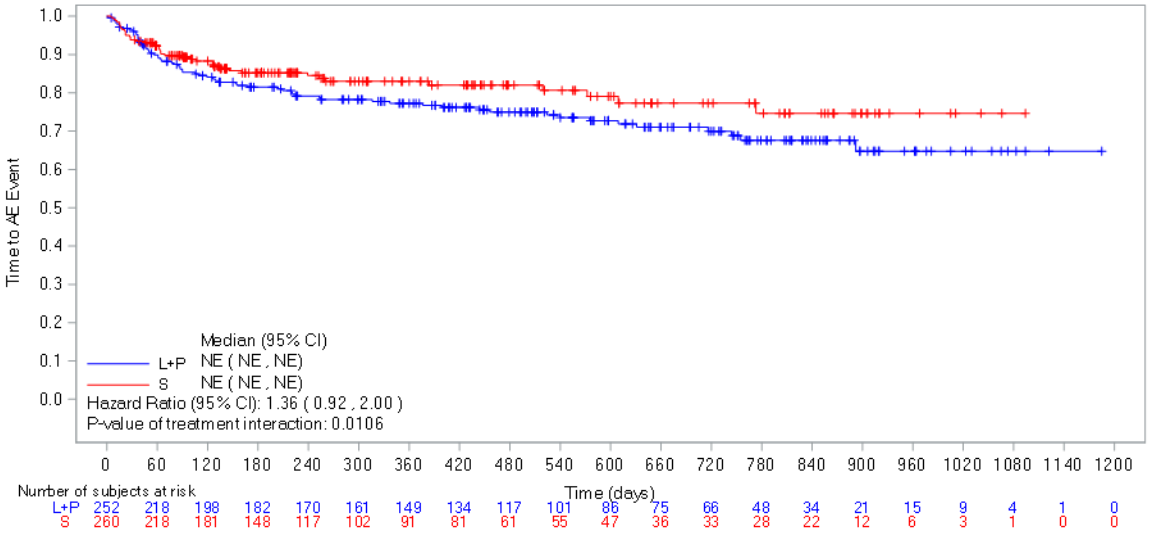

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag makulo-papulös“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8258
Weiblich	4/100 (4,0)	NE [NE; NE]	1/80 (1,2)	NE [NE; NE]	2,90 [0,32; 26,03]	
Männlich	25/252 (9,9)	NE [NE; NE]	6/260 (2,3)	NE [NE; NE]	3,52 [1,44; 8,62]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9856
≥ 65	12/159 (7,5)	NE [NE; NE]	0/125 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
< 65	17/193 (8,8)	NE [NE; NE]	7/215 (3,3)	NE [NE; NE]	2,24 [0,92; 5,42]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Region gemäß IxRS						0,1561
Rest der Welt	8/156 (5,1)	NE [NE; NE]	4/151 (2,6)	NE [NE; NE]	1,72 [0,52; 5,74]	
Westeuropa und Nordamerika	21/196 (10,7)	NE [NE; NE]	3/189 (1,6)	NE [NE; NE]	5,44 [1,62; 18,31]	
IMDC-Risikoscore						0,9625
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	2/117 (1,7)	NE [NE; NE]	3,79 [0,80; 17,90]	
Intermediär	17/208 (8,2)	NE [NE; NE]	4/185 (2,2)	NE [NE; NE]	3,06 [1,03; 9,14]	
Ungünstig	4/33 (12,1)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [275; NE]	3,38 [0,37; 30,94]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7916
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	2/117 (1,7)	NE [NE; NE]	3,79 [0,80; 17,90]	
Intermediär und ungünstig	21/241 (8,7)	NE [NE; NE]	5/220 (2,3)	NE [NE; NE]	3,08 [1,15; 8,21]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Ausschlag makulo-papulös“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-114). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0620
Weiblich	22/100 (22,0)	NE [NE; NE]	10/80 (12,5)	NE [NE; NE]	1,64 [0,78; 3,47]	
Männlich	83/252 (32,9)	NE [NE; NE]	21/260 (8,1)	NE [NE; NE]	3,75 [2,32; 6,05]	
Altersgruppe (Jahre)						0,6839
≥ 65	49/159 (30,8)	NE [799; NE]	11/125 (8,8)	NE [NE; NE]	3,34 [1,73; 6,42]	
< 65	56/193 (29,0)	NE [NE; NE]	20/215 (9,3)	NE [NE; NE]	2,78 [1,67; 4,64]	
Region gemäß IxRS						0,0993
Rest der Welt	40/156 (25,6)	NE [NE; NE]	7/151 (4,6)	NE [NE; NE]	5,22 [2,34; 11,65]	
Westeuropa und Nordamerika	65/196 (33,2)	NE [NE; NE]	24/189 (12,7)	NE [NE; NE]	2,35 [1,47; 3,76]	
IMDC-Risikoscore						0,2437
Günstig	38/109 (34,9)	NE [799; NE]	11/117 (9,4)	NE [NE; NE]	3,93 [2,01; 7,70]	
Intermediär	58/208 (27,9)	NE [NE; NE]	15/185 (8,1)	NE [NE; NE]	3,06 [1,73; 5,40]	
Ungünstig	9/33 (27,3)	NE [469; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	1,13 [0,36; 3,53]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3298
Günstig	38/109 (34,9)	NE [799; NE]	11/117 (9,4)	NE [NE; NE]	3,93 [2,01; 7,70]	
Intermediär und ungünstig	67/241 (27,8)	NE [NE; NE]	20/220 (9,1)	NE [NE; NE]	2,61 [1,58; 4,31]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Gewicht erniedrigt“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-115). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Arthralgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3216
Weiblich	24/100 (24,0)	NE [NE; NE]	14/80 (17,5)	NE [NE; NE]	1,15 [0,59; 2,24]	
Männlich	75/252 (29,8)	NE [NE; NE]	38/260 (14,6)	NE [NE; NE]	1,76 [1,19; 2,61]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7304
≥ 65	38/159 (23,9)	NE [NE; NE]	18/125 (14,4)	NE [NE; NE]	1,53 [0,87; 2,68]	
< 65	61/193 (31,6)	NE [NE; NE]	34/215 (15,8)	NE [NE; NE]	1,63 [1,07; 2,50]	
Region gemäß IxRS						0,3466
Rest der Welt	24/156 (15,4)	NE [NE; NE]	16/151 (10,6)	NE [NE; NE]	1,24 [0,66; 2,34]	
Westeuropa und Nordamerika	75/196 (38,3)	NE [570; NE]	36/189 (19,0)	NE [NE; NE]	1,74 [1,16; 2,60]	
IMDC-Risikoscore						0,6953
Günstig	31/109 (28,4)	NE [NE; NE]	18/117 (15,4)	NE [NE; NE]	1,87 [1,05; 3,34]	
Intermediär	55/208 (26,4)	NE [NE; NE]	29/185 (15,7)	NE [NE; NE]	1,30 [0,83; 2,05]	
Ungünstig	12/33 (36,4)	NE [570; NE]	5/35 (14,3)	NE [168; NE]	2,08 [0,70; 6,14]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4689
Günstig	31/109 (28,4)	NE [NE; NE]	18/117 (15,4)	NE [NE; NE]	1,87 [1,05; 3,34]	
Intermediär und ungünstig	67/241 (27,8)	NE [NE; NE]	34/220 (15,5)	NE [NE; NE]	1,38 [0,91; 2,09]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Arthralgie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-116). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Abdominalschmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,2430
Weiblich	19/100 (19,0)	NE [NE; NE]	9/80 (11,2)	NE [NE; NE]	1,47 [0,66; 3,26]	
Männlich	55/252 (21,8)	NE [NE; NE]	19/260 (7,3)	NE [NE; NE]	2,62 [1,55; 4,42]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8671
≥ 65	33/159 (20,8)	NE [NE; NE]	11/125 (8,8)	NE [NE; NE]	2,13 [1,07; 4,21]	
< 65	41/193 (21,2)	NE [NE; NE]	17/215 (7,9)	NE [NE; NE]	2,27 [1,29; 4,00]	
Region gemäß IxRS						0,4660
Rest der Welt	26/156 (16,7)	NE [NE; NE]	12/151 (7,9)	NE [NE; NE]	1,81 [0,91; 3,58]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Westeuropa und Nordamerika	48/196 (24,5)	NE [NE; NE]	16/189 (8,5)	NE [NE; NE]	2,56 [1,45; 4,53]	
IMDC-Risikoscore						0,8527
Günstig	22/109 (20,2)	NE [NE; NE]	9/117 (7,7)	NE [NE; NE]	2,42 [1,11; 5,26]	
Intermediär	41/208 (19,7)	NE [NE; NE]	14/185 (7,6)	NE [NE; NE]	2,29 [1,24; 4,21]	
Ungünstig	11/33 (33,3)	NE [339; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	1,62 [0,55; 4,78]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7328
Günstig	22/109 (20,2)	NE [NE; NE]	9/117 (7,7)	NE [NE; NE]	2,42 [1,11; 5,26]	
Intermediär und ungünstig	52/241 (21,6)	NE [NE; NE]	19/220 (8,6)	NE [NE; NE]	2,12 [1,25; 3,60]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Abdominalschmerz“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-117). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Mundtrockenheit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3080
Weiblich	9/100 (9,0)	NE [NE; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	1,71 [0,53; 5,56]	
Männlich	27/252 (10,7)	NE [NE; NE]	7/260 (2,7)	NE [NE; NE]	3,38 [1,47; 7,77]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7720
≥ 65	14/159 (8,8)	NE [NE; NE]	4/125 (3,2)	NE [NE; NE]	2,46 [0,81; 7,50]	
< 65	22/193 (11,4)	NE [NE; NE]	7/215 (3,3)	NE [NE; NE]	3,08 [1,31; 7,22]	
Region gemäß IxRS						0,7340
Rest der Welt	8/156 (5,1)	NE [NE; NE]	3/151 (2,0)	NE [NE; NE]	2,37 [0,63; 8,95]	
Westeuropa und Nordamerika	28/196 (14,3)	NE [NE; NE]	8/189 (4,2)	NE [NE; NE]	2,95 [1,34; 6,48]	
IMDC-Risikoscore						0,5416
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	3/117 (2,6)	NE [NE; NE]	4,49 [1,28; 15,78]	
Intermediär	18/208 (8,7)	NE [NE; NE]	7/185 (3,8)	NE [904; NE]	1,92 [0,80; 4,61]	
Ungünstig	4/33 (12,1)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	3,62 [0,40; 32,53]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3044
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	3/117 (2,6)	NE [NE; NE]	4,49 [1,28; 15,78]	
Intermediär und ungünstig	22/241 (9,1)	NE [NE; NE]	8/220 (3,6)	NE [NE; NE]	2,10 [0,93; 4,74]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Mundtrockenheit“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-118). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,0081
Weiblich	19/100 (19,0)	NE [NE; NE]	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	2,48 [0,99; 6,21]	
Männlich	86/252 (34,1)	NE [905; NE]	8/260 (3,1)	NE [NE; NE]	12,41 [6,01; 25,61]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9268
≥ 65	55/159 (34,6)	905 [905; NE]	6/125 (4,8)	NE [NE; NE]	7,77 [3,34; 18,06]	
< 65	50/193 (25,9)	NE [NE; NE]	8/215 (3,7)	NE [NE; NE]	7,50 [3,56; 15,83]	
Region gemäß IxRS						0,8921
Rest der Welt	44/156 (28,2)	NE [NE; NE]	6/151 (4,0)	NE [NE; NE]	7,52 [3,21; 17,66]	
Westeuropa und Nordamerika	61/196 (31,1)	NE [894; NE]	8/189 (4,2)	NE [NE; NE]	8,16 [3,90; 17,07]	
IMDC-Risikoscore						0,5487
Günstig	36/109 (33,0)	NE [NE; NE]	5/117 (4,3)	NE [NE; NE]	8,92 [3,50; 22,73]	
Intermediär	61/208 (29,3)	NE [905; NE]	7/185 (3,8)	NE [NE; NE]	8,26 [3,78; 18,07]	
Ungünstig	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	3,36 [0,69; 16,34]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7164
Günstig	36/109 (33,0)	NE [NE; NE]	5/117 (4,3)	NE [NE; NE]	8,92 [3,50; 22,73]	
Intermediär und ungünstig	68/241 (28,2)	NE [905; NE]	9/220 (4,1)	NE [NE; NE]	7,20 [3,59; 14,45]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Dysphonie“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Geschlecht (p=0,0081). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 7,84; 95 %-KI [4,49; 13,69]), vgl. Tabelle 4-54) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-119). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ des PT „Dysphonie“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

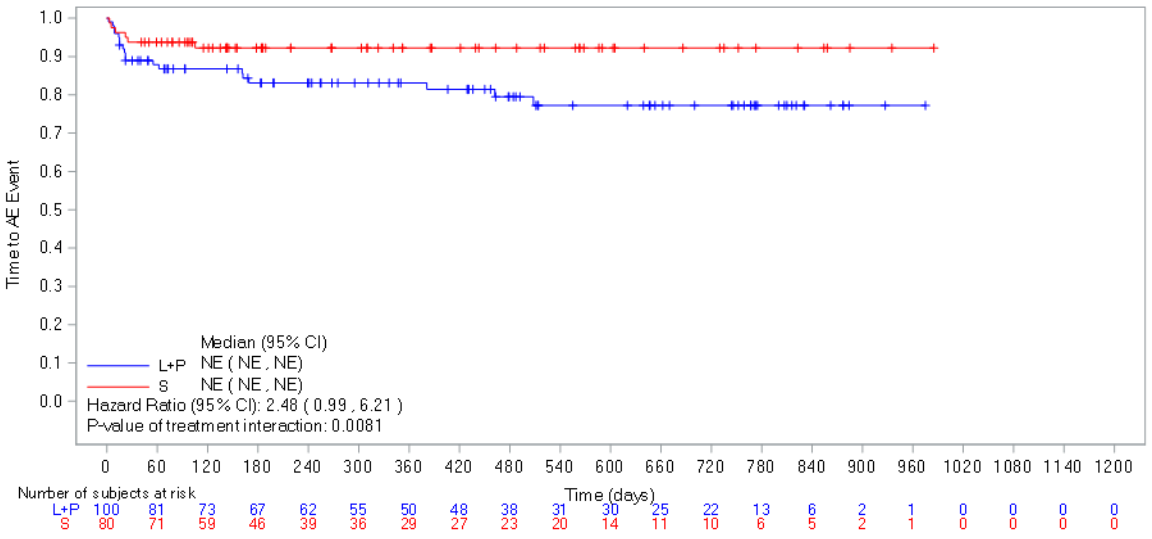

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

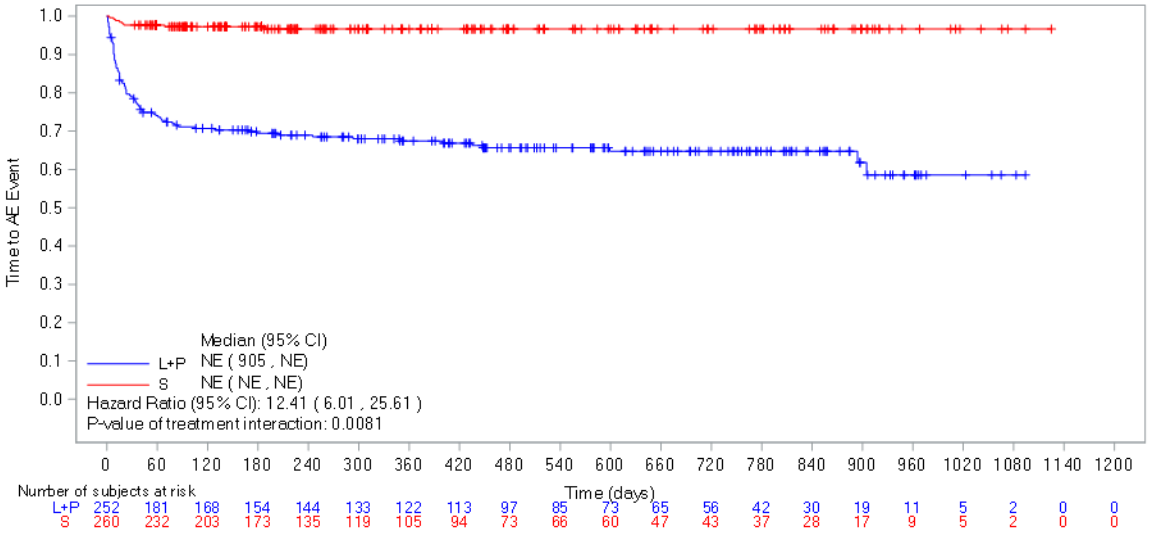

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Dysphonie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypercholesterinämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3005
Weiblich	12/100 (12,0)	NE [NE; NE]	1/80 (1,2)	NE [NE; NE]	8,38 [1,09; 64,48]	
Männlich	19/252 (7,5)	NE [NE; NE]	6/260 (2,3)	NE [NE; NE]	2,61 [1,04; 6,56]	
Altersgruppe (Jahre)						0,5809
≥ 65	12/159 (7,5)	NE [NE; NE]	3/125 (2,4)	NE [NE; NE]	2,57 [0,72; 9,15]	
< 65	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	4/215 (1,9)	NE [NE; NE]	4,29 [1,45; 12,64]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Region gemäß IxRS						0,8788
Rest der Welt	18/156 (11,5)	NE [NE; NE]	4/151 (2,6)	NE [NE; NE]	3,56 [1,20; 10,54]	
Westeuropa und Nordamerika	13/196 (6,6)	NE [NE; NE]	3/189 (1,6)	NE [NE; NE]	3,65 [1,04; 12,87]	
IMDC-Risikoscore						0,9628
Günstig	7/109 (6,4)	NE [NE; NE]	2/117 (1,7)	NE [NE; NE]	3,47 [0,72; 16,73]	
Intermediär	19/208 (9,1)	NE [NE; NE]	5/185 (2,7)	NE [NE; NE]	2,53 [0,94; 6,81]	
Ungünstig	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9749
Günstig	7/109 (6,4)	NE [NE; NE]	2/117 (1,7)	NE [NE; NE]	3,47 [0,72; 16,73]	
Intermediär und ungünstig	24/241 (10,0)	NE [NE; NE]	5/220 (2,3)	NE [NE; NE]	3,29 [1,25; 8,68]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Hypercholesterinämie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-120). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,8600
Weiblich	52/100 (52,0)	128 [44; NE]	32/80 (40,0)	NE [133; NE]	1,31 [0,85; 2,04]	
Männlich	143/252 (56,7)	267 [96; 535]	109/260 (41,9)	736 [317; NE]	1,32 [1,03; 1,69]	
Altersgruppe (Jahre)						0,4994
≥ 65	89/159 (56,0)	105 [41; 441]	58/125 (46,4)	239 [144; NE]	1,19 [0,86; 1,66]	
< 65	106/193 (54,9)	408 [115; 641]	83/215 (38,6)	NE [448; NE]	1,37 [1,03; 1,83]	
Region gemäß IxRS						0,6270
Rest der Welt	71/156 (45,5)	822 [183; NE]	55/151 (36,4)	NE [736; NE]	1,24 [0,87; 1,76]	
Westeuropa und Nordamerika	124/196 (63,3)	83 [42; 259]	86/189 (45,5)	399 [190; NE]	1,36 [1,03; 1,79]	
IMDC-Risikoscore						0,2602
Günstig	60/109 (55,0)	168 [65; 888]	53/117 (45,3)	NE [148; NE]	1,18 [0,82; 1,71]	
Intermediär	115/208 (55,3)	182 [68; 542]	79/185 (42,7)	736 [196; NE]	1,29 [0,97; 1,72]	
Ungünstig	18/33 (54,5)	267 [41; NE]	7/35 (20,0)	NE [379; NE]	2,21 [0,90; 5,40]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4290
Günstig	60/109 (55,0)	168 [65; 888]	53/117 (45,3)	NE [148; NE]	1,18 [0,82; 1,71]	
Intermediär und ungünstig	133/241 (55,2)	267 [85; 528]	86/220 (39,1)	736 [271; NE]	1,38 [1,05; 1,81]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Hypertonie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-121). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Hypothyreose“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7674
Weiblich	44/100 (44,0)	470 [188; NE]	22/80 (27,5)	NE [380; NE]	1,66 [0,99; 2,77]	
Männlich	122/252 (48,4)	375 [237; NE]	68/260 (26,2)	NE [566; NE]	1,82 [1,35; 2,45]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3828
≥ 65	67/159 (42,1)	NE [238; NE]	34/125 (27,2)	NE [561; NE]	1,55 [1,03; 2,35]	
< 65	99/193 (51,3)	356 [221; NE]	56/215 (26,0)	NE [566; NE]	1,94 [1,40; 2,69]	
Region gemäß IxRS						0,2653
Rest der Welt	75/156 (48,1)	379 [230; NE]	47/151 (31,1)	737 [483; NE]	1,53 [1,06; 2,20]	
Westeuropa und Nordamerika	91/196 (46,4)	401 [230; NE]	43/189 (22,8)	NE [902; NE]	2,09 [1,45; 3,00]	
IMDC-Risikoscore						0,6663
Günstig	48/109 (44,0)	NE [195; NE]	29/117 (24,8)	NE [902; NE]	2,05 [1,29; 3,25]	
Intermediär	102/208 (49,0)	358 [221; NE]	55/185 (29,7)	566 [400; NE]	1,57 [1,13; 2,18]	
Ungünstig	14/33 (42,4)	652 [139; NE]	6/35 (17,1)	NE [232; NE]	1,61 [0,60; 4,27]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3660
Günstig	48/109 (44,0)	NE [195; NE]	29/117 (24,8)	NE [902; NE]	2,05 [1,29; 3,25]	
Intermediär und ungünstig	116/241 (48,1)	375 [237; NE]	61/220 (27,7)	NE [452; NE]	1,57 [1,15; 2,15]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Hypothyreose“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-122). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,5314
Weiblich	10/100 (10,0)	NE [NE; NE]	5/80 (6,2)	NE [NE; NE]	1,45 [0,49; 4,26]	
Männlich	38/252 (15,1)	NE [NE; NE]	16/260 (6,2)	NE [NE; NE]	2,13 [1,18; 3,82]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0724
≥ 65	18/159 (11,3)	NE [NE; NE]	11/125 (8,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,50; 2,27]	
< 65	30/193 (15,5)	NE [NE; NE]	10/215 (4,7)	NE [NE; NE]	3,05 [1,49; 6,24]	
Region gemäß IxRS						0,4838

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Rest der Welt	14/156 (9,0)	NE [NE; NE]	8/151 (5,3)	NE [NE; NE]	1,44 [0,60; 3,45]	
Westeuropa und Nordamerika	34/196 (17,3)	NE [NE; NE]	13/189 (6,9)	NE [NE; NE]	2,23 [1,17; 4,23]	
IMDC-Risikoscore						0,4219
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,56; 2,93]	
Intermediär	29/208 (13,9)	NE [NE; NE]	10/185 (5,4)	NE [NE; NE]	2,19 [1,07; 4,52]	
Ungünstig	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	6,33 [0,76; 52,60]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,2457
Günstig	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,56; 2,93]	
Intermediär und ungünstig	35/241 (14,5)	NE [NE; NE]	11/220 (5,0)	NE [NE; NE]	2,49 [1,26; 4,92]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-123). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Myalgie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3374
Weiblich	14/100 (14,0)	NE [NE; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	2,49 [0,82; 7,57]	
Männlich	42/252 (16,7)	NE [NE; NE]	8/260 (3,1)	NE [NE; NE]	4,83 [2,26; 10,30]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2710
≥ 65	23/159 (14,5)	NE [NE; NE]	6/125 (4,8)	NE [NE; NE]	2,62 [1,07; 6,45]	
< 65	33/193 (17,1)	NE [NE; NE]	6/215 (2,8)	NE [NE; NE]	5,54 [2,32; 13,25]	
Region gemäß IxRS						0,3189
Rest der Welt	22/156 (14,1)	NE [NE; NE]	3/151 (2,0)	NE [NE; NE]	6,67 [1,99; 22,32]	
Westeuropa und Nordamerika	34/196 (17,3)	NE [NE; NE]	9/189 (4,8)	NE [NE; NE]	3,07 [1,47; 6,44]	
IMDC-Risikoscore						0,7852
Günstig	21/109 (19,3)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	3,61 [1,46; 8,96]	
Intermediär	31/208 (14,9)	NE [NE; NE]	5/185 (2,7)	NE [NE; NE]	5,04 [1,96; 12,99]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	1,27 [0,11; 13,99]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7800
Günstig	21/109 (19,3)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	3,61 [1,46; 8,96]	
Intermediär und ungünstig	34/241 (14,1)	NE [NE; NE]	6/220 (2,7)	NE [NE; NE]	4,46 [1,87; 10,66]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Myalgie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-124). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,7975
Weiblich	15/100 (15,0)	NE [NE; NE]	5/80 (6,2)	NE [NE; NE]	2,13 [0,77; 5,91]	
Männlich	48/252 (19,0)	NE [NE; NE]	23/260 (8,8)	NE [NE; NE]	1,87 [1,14; 3,08]	
Altersgruppe (Jahre)						0,6175
≥ 65	28/159 (17,6)	NE [NE; NE]	12/125 (9,6)	NE [NE; NE]	1,68 [0,86; 3,32]	
< 65	35/193 (18,1)	NE [NE; NE]	16/215 (7,4)	NE [NE; NE]	2,05 [1,13; 3,71]	
Region gemäß IxRS						0,9814
Rest der Welt	22/156 (14,1)	NE [NE; NE]	10/151 (6,6)	NE [NE; NE]	1,84 [0,87; 3,89]	
Westeuropa und Nordamerika	41/196 (20,9)	NE [NE; NE]	18/189 (9,5)	NE [NE; NE]	1,94 [1,11; 3,39]	
IMDC-Risikoscore						0,2476
Günstig	20/109 (18,3)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	2,04 [0,96; 4,37]	
Intermediär	33/208 (15,9)	NE [NE; NE]	17/185 (9,2)	NE [NE; NE]	1,47 [0,82; 2,66]	
Ungünstig	10/33 (30,3)	NE [714; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	7,29 [0,90; 58,92]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,8066
Günstig	20/109 (18,3)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	2,04 [0,96; 4,37]	
Intermediär und ungünstig	43/241 (17,8)	NE [NE; NE]	18/220 (8,2)	NE [NE; NE]	1,82 [1,04; 3,16]	

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

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Amylase erhöht“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-125). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,5045
Weiblich	87/100 (87,0)	41 [22; 56]	69/80 (86,2)	55 [22; 86]	0,97 [0,71; 1,34]	
Männlich	203/252 (80,6)	88 [71; 136]	175/260 (67,3)	98 [66; 127]	1,10 [0,90; 1,35]	
Altersgruppe (Jahre)						0,3942
≥ 65	141/159 (88,7)	37 [26; 61]	94/125 (75,2)	32 [22; 59]	1,13 [0,87; 1,47]	
< 65	149/193 (77,2)	127 [85; 182]	150/215 (69,8)	106 [85; 135]	0,97 [0,77; 1,22]	
Region gemäß IxRS						0,9993
Rest der Welt	129/156 (82,7)	86 [55; 128]	110/151 (72,8)	70 [44; 109]	1,08 [0,83; 1,39]	
Westeuropa und Nordamerika	161/196 (82,1)	64 [43; 88]	134/189 (70,9)	85 [63; 114]	1,09 [0,86; 1,37]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
IMDC-Risikoscore						0,8115
Günstig	87/109 (79,8)	84 [41; 170]	84/117 (71,8)	104 [69; 189]	1,12 [0,83; 1,51]	
Intermediär	174/208 (83,7)	71 [50; 109]	131/185 (70,8)	68 [43; 106]	1,07 [0,85; 1,34]	
Ungünstig	27/33 (81,8)	80 [22; 218]	26/35 (74,3)	66 [43; 105]	0,87 [0,50; 1,51]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,6913
Günstig	87/109 (79,8)	84 [41; 170]	84/117 (71,8)	104 [69; 189]	1,12 [0,83; 1,51]	
Intermediär und ungünstig	201/241 (83,4)	72 [50; 106]	157/220 (71,4)	68 [43; 99]	1,04 [0,85; 1,28]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Status; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, ergab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-126). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Herzerkrankungen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-55). Die Subgruppenanalysen zu diesen SOC sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5905
Weiblich	6/100 (6,0)	NE [NE; NE]	17/80 (21,2)	NE [NE; NE]	0,23 [0,09; 0,59]	
Männlich	8/252 (3,2)	NE [NE; NE]	38/260 (14,6)	NE [NE; NE]	0,16 [0,08; 0,35]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7246
≥ 65	8/159 (5,0)	NE [NE; NE]	24/125 (19,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,09; 0,45]	
< 65	6/193 (3,1)	NE [NE; NE]	31/215 (14,4)	NE [NE; NE]	0,17 [0,07; 0,41]	
Region gemäß IxRS						0,8808
Rest der Welt	7/156 (4,5)	NE [NE; NE]	27/151 (17,9)	NE [NE; NE]	0,20 [0,09; 0,47]	
Westeuropa und Nordamerika	7/196 (3,6)	NE [NE; NE]	28/189 (14,8)	NE [NE; NE]	0,18 [0,08; 0,41]	
IMDC-Risikoscore						0,2177
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	19/117 (16,2)	NE [NE; NE]	0,05 [<0,01; 0,35]	
Intermediär	13/208 (6,2)	NE [NE; NE]	28/185 (15,1)	NE [NE; NE]	0,32 [0,17; 0,62]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [254; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1239
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	19/117 (16,2)	NE [NE; NE]	0,05 [<0,01; 0,35]	
Intermediär und ungünstig	13/241 (5,4)	NE [NE; NE]	35/220 (15,9)	NE [NE; NE]	0,25 [0,13; 0,48]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-127). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						1,0000
Weiblich	15/100 (15,0)	NE [NE; NE]	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	1,71 [0,66; 4,43]	
Männlich	31/252 (12,3)	NE [NE; NE]	15/260 (5,8)	NE [NE; NE]	1,68 [0,90; 3,13]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8753
≥ 65	26/159 (16,4)	NE [NE; NE]	10/125 (8,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,84; 3,64]	
< 65	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	11/215 (5,1)	NE [NE; NE]	1,51 [0,72; 3,16]	
Region gemäß IxRS						0,1796
Rest der Welt	24/156 (15,4)	NE [NE; NE]	8/151 (5,3)	NE [NE; NE]	2,55 [1,14; 5,68]	
Westeuropa und Nordamerika	22/196 (11,2)	NE [NE; NE]	13/189 (6,9)	NE [NE; NE]	1,21 [0,61; 2,43]	
IMDC-Risikoscore						0,0353

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Günstig	16/109 (14,7)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	14,67 [1,94; 110,66]	
Intermediär	25/208 (12,0)	NE [NE; NE]	16/185 (8,6)	NE [NE; NE]	1,11 [0,59; 2,09]	
Ungünstig	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [226; NE]	1,02 [0,26; 3,94]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,0109
Günstig	16/109 (14,7)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	14,67 [1,94; 110,66]	
Intermediär und ungünstig	30/241 (12,4)	NE [NE; NE]	20/220 (9,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,61; 1,91]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem IMDC-Risikoscore (p=0,0353) und zwischen der Behandlung und der IMDC-Risikoscore Gruppierung (p=0,0109). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,88], vgl. Tabelle 4-55) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-128). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zu den Subgruppenmerkmalen

„IMDC-Risikoscore“ und „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

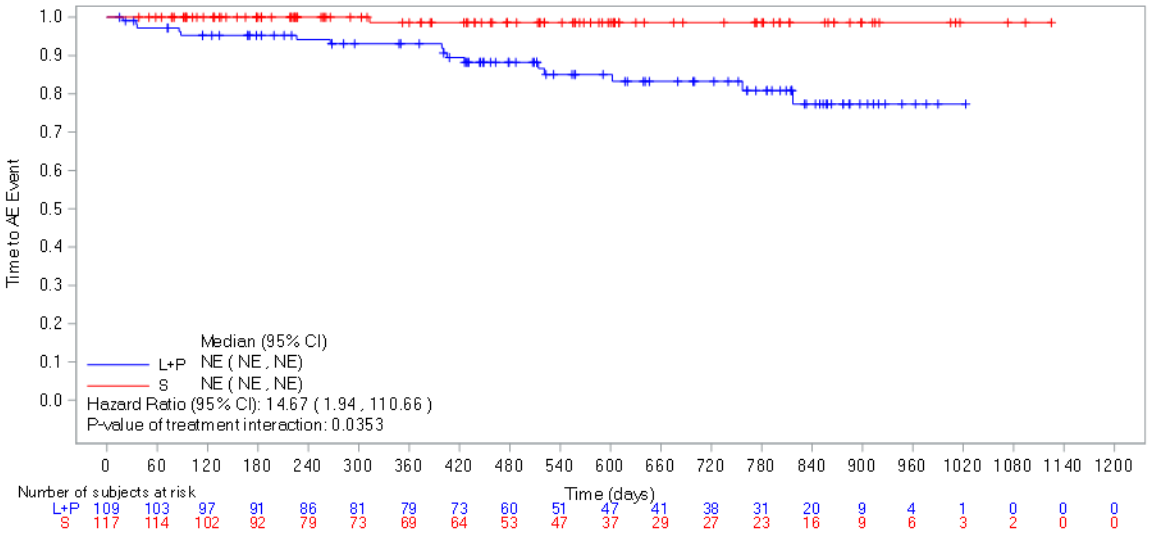

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

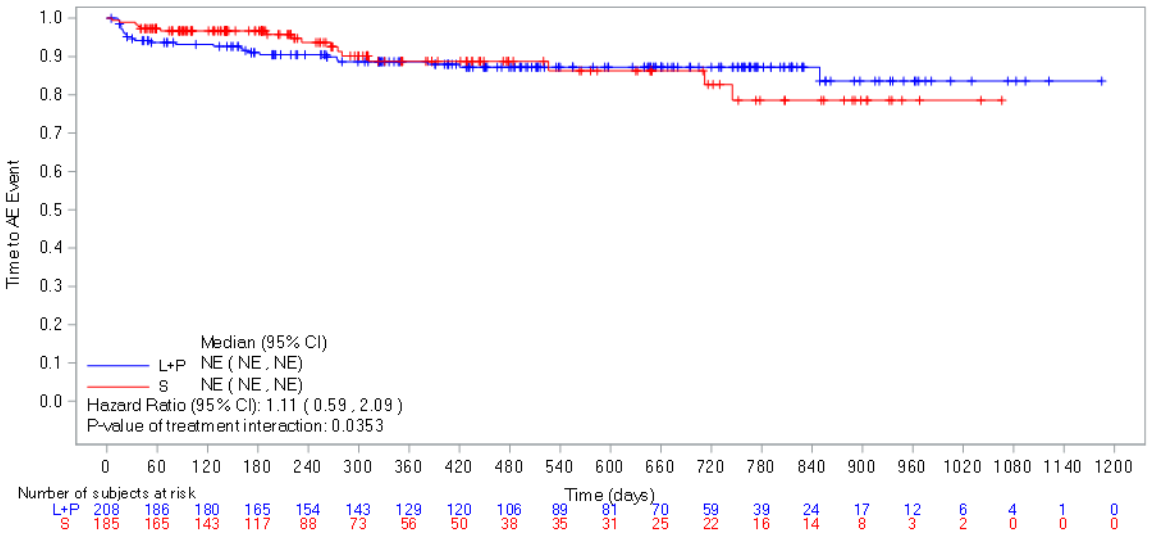

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Intermediär, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

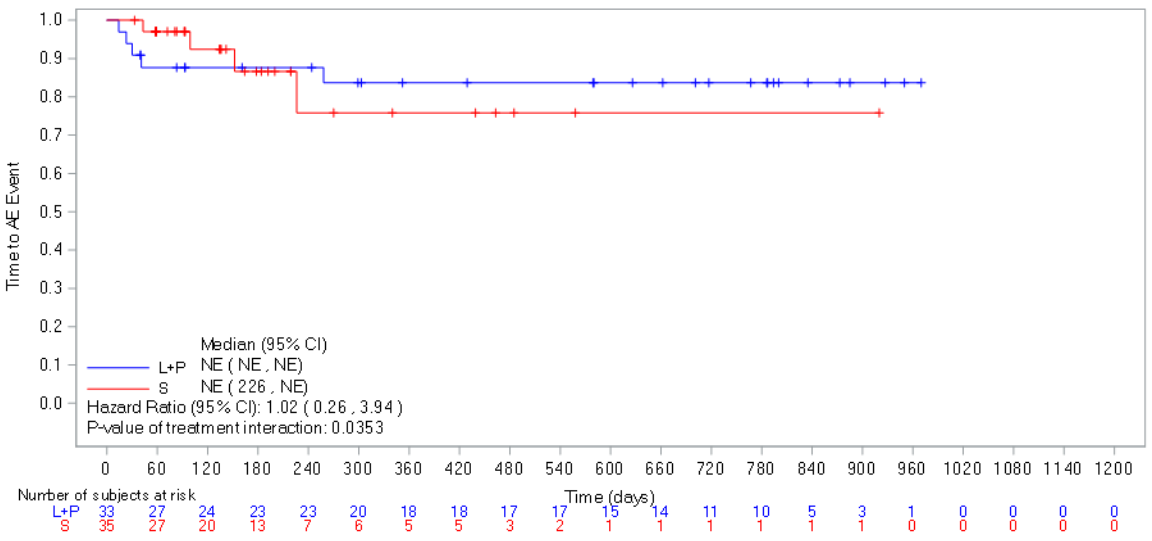

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore: Ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

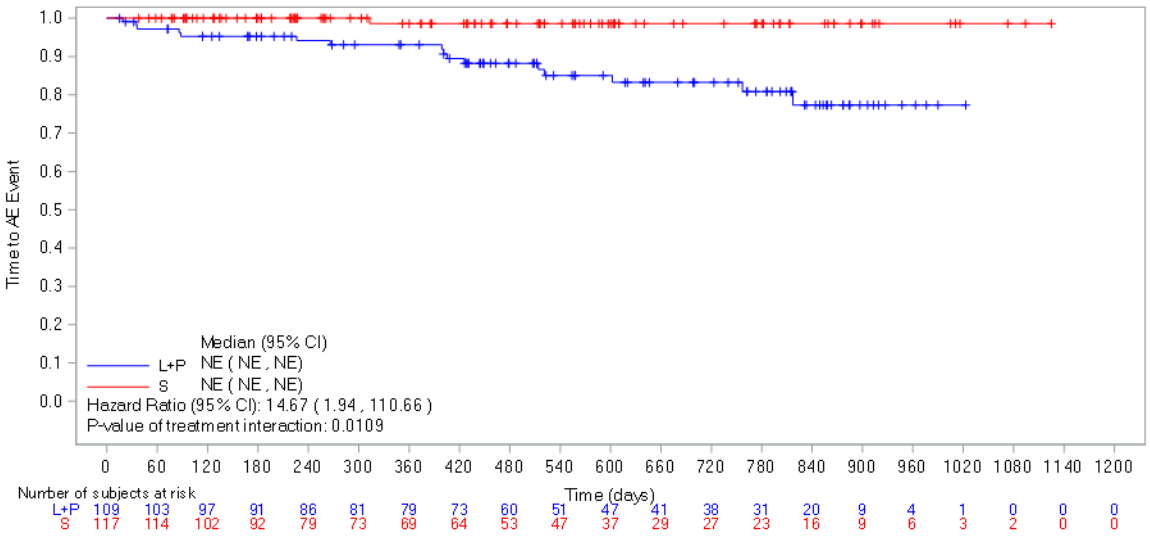

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

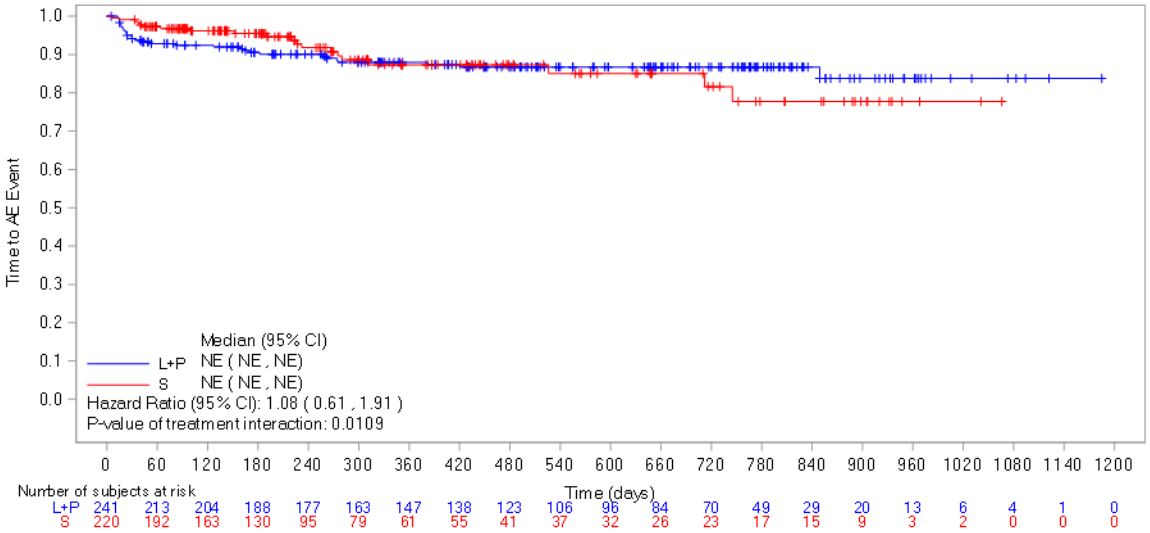

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,3045
Weiblich	13/100 (13,0)	NE [NE; NE]	3/80 (3,8)	NE [NE; NE]	3,33 [0,95; 11,73]	
Männlich	27/252 (10,7)	NE [NE; NE]	15/260 (5,8)	NE [NE; NE]	1,48 [0,78; 2,79]	
Altersgruppe (Jahre)						0,0083

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
≥ 65	25/159 (15,7)	NE [NE; NE]	3/125 (2,4)	NE [NE; NE]	5,90 [1,78; 19,58]	
< 65	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	15/215 (7,0)	NE [NE; NE]	0,88 [0,43; 1,82]	
Region gemäß IxRS						0,2770
Rest der Welt	19/156 (12,2)	NE [NE; NE]	6/151 (4,0)	NE [NE; NE]	2,66 [1,06; 6,67]	
Westeuropa und Nordamerika	21/196 (10,7)	NE [NE; NE]	12/189 (6,3)	NE [NE; NE]	1,36 [0,67; 2,79]	
IMDC-Risikoscore						0,3260
Günstig	11/109 (10,1)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,07 [0,45; 2,51]	
Intermediär	28/208 (13,5)	NE [NE; NE]	8/185 (4,3)	NE [NE; NE]	2,59 [1,17; 5,70]	
Ungünstig	1/33 (3,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1243
Günstig	11/109 (10,1)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	1,07 [0,45; 2,51]	
Intermediär und ungünstig	29/241 (12,0)	NE [NE; NE]	8/220 (3,6)	NE [NE; NE]	2,66 [1,21; 5,86]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Altersgruppe (p=0,0083). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,80; 95 %-KI [1,03; 3,15], vgl. Tabelle 4-55) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und

subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-129). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmal „Altersgruppe (Jahre)“ der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

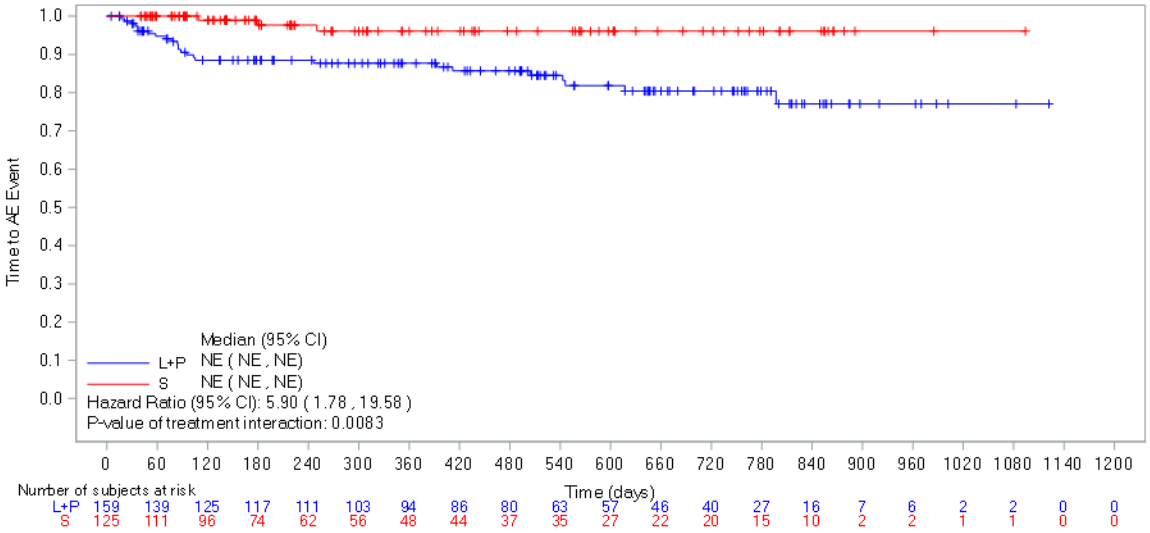

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

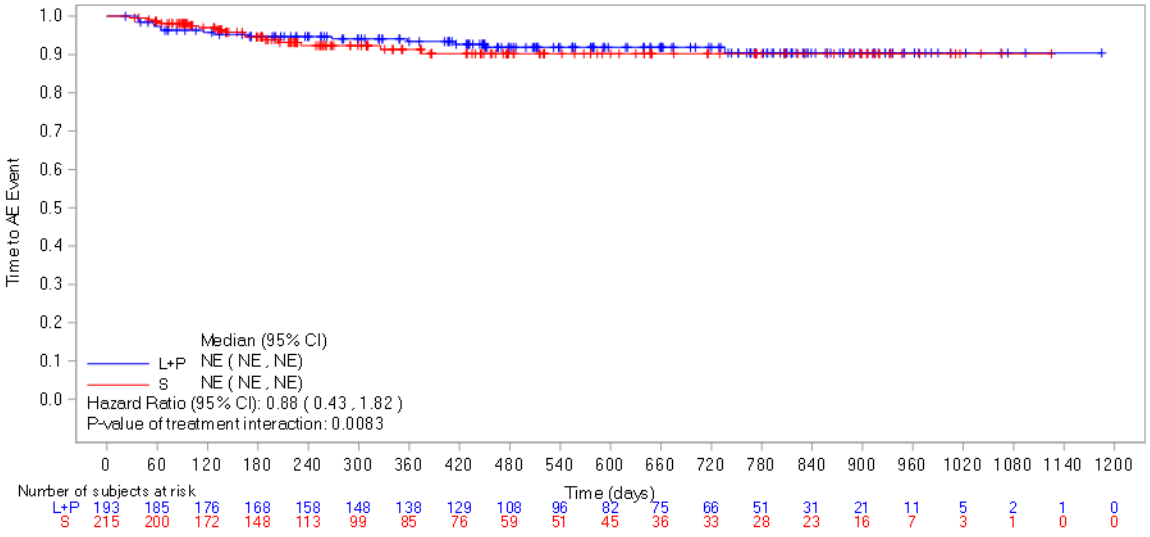

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,4336
Weiblich	7/100 (7,0)	NE [NE; NE]	2/80 (2,5)	NE [NE; NE]	2,41 [0,50; 11,65]	
Männlich	18/252 (7,1)	NE [1092; NE]	3/260 (1,2)	NE [NE; NE]	4,03 [1,18; 13,73]	
Altersgruppe (Jahre)						0,7935
≥ 65	13/159 (8,2)	1092 [NE; NE]	2/125 (1,6)	NE [NE; NE]	4,05 [0,91; 18,03]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
< 65	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	3/215 (1,4)	NE [NE; NE]	2,93 [0,82; 10,51]	
Region gemäß IxRS						0,9755
Rest der Welt	9/156 (5,8)	NE [NE; NE]	2/151 (1,3)	NE [NE; NE]	3,31 [0,71; 15,43]	
Westeuropa und Nordamerika	16/196 (8,2)	NE [1092; NE]	3/189 (1,6)	NE [NE; NE]	3,36 [0,97; 11,64]	
IMDC-Risikoscore						0,5724
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	6,69 [0,83; 53,66]	
Intermediär	14/208 (6,7)	NE [1092; NE]	4/185 (2,2)	NE [NE; NE]	2,06 [0,66; 6,39]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3563
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	6,69 [0,83; 53,66]	
Intermediär und ungünstig	17/241 (7,1)	NE [1092; NE]	4/220 (1,8)	NE [NE; NE]	2,39 [0,79; 7,23]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für die SOC „Herzerkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-130). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der

Patienten) in einem Studienarm zeigten sich für die PT „Neutropenie“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Thrombozytenzahl vermindert“, „Thrombozytopenie“, „Anämie“, „Proteinurie“, „Amylase erhöht“, „Ausschlag“ und „Gewicht erniedrigt“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-56). Die Subgruppenanalysen zu diesen PT sind in den nachfolgenden Tabellen abgebildet.

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5477
Weiblich	1/100 (1,0)	NE [NE; NE]	5/80 (6,2)	NE [NE; NE]	0,15 [0,02; 1,27]	
Männlich	1/252 (0,4)	NE [NE; NE]	15/260 (5,8)	NE [NE; NE]	0,05 [<0,01; 0,41]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9888
≥ 65	0/159 (0,0)	NE [NE; NE]	6/125 (4,8)	NE [NE; NE]	NE	
< 65	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	14/215 (6,5)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,59]	
Region gemäß IxRS						0,9904
Rest der Welt	2/156 (1,3)	NE [NE; NE]	14/151 (9,3)	NE [NE; NE]	0,11 [0,03; 0,50]	
Westeuropa und Nordamerika	0/196 (0,0)	NE [NE; NE]	6/189 (3,2)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore						0,9999
Günstig	0/109 (0,0)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär	2/208 (1,0)	NE [NE; NE]	10/185 (5,4)	NE [NE; NE]	0,14 [0,03; 0,66]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9905
Günstig	0/109 (0,0)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär und ungünstig	2/241 (0,8)	NE [NE; NE]	10/220 (4,5)	NE [NE; NE]	0,14 [0,03; 0,65]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Neutropenie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-131). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Geschlecht						0,5534
Weiblich	3/100 (3,0)	NE [NE; NE]	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	0,31 [0,08; 1,26]	
Männlich	3/252 (1,2)	NE [NE; NE]	13/260 (5,0)	NE [NE; NE]	0,20 [0,06; 0,69]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8019
≥ 65	3/159 (1,9)	NE [NE; NE]	9/125 (7,2)	964 [964; NE]	0,19 [0,05; 0,72]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
< 65	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	10/215 (4,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,08; 1,03]	
Region gemäß IxRS						0,0465
Rest der Welt	1/156 (0,6)	NE [NE; NE]	13/151 (8,6)	NE [NE; NE]	0,06 [<0,01; 0,49]	
Westeuropa und Nordamerika	5/196 (2,6)	NE [NE; NE]	6/189 (3,2)	NE [964; NE]	0,60 [0,18; 2,00]	
IMDC-Risikoscore						0,6180
Günstig	2/109 (1,8)	NE [NE; NE]	12/117 (10,3)	NE [964; NE]	0,15 [0,03; 0,68]	
Intermediär	4/208 (1,9)	NE [NE; NE]	7/185 (3,8)	NE [NE; NE]	0,45 [0,13; 1,56]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,3313
Günstig	2/109 (1,8)	NE [NE; NE]	12/117 (10,3)	NE [964; NE]	0,15 [0,03; 0,68]	
Intermediär und ungünstig	4/241 (1,7)	NE [NE; NE]	7/220 (3,2)	NE [NE; NE]	0,46 [0,13; 1,57]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region gemäß IxRS (p=0,0465). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sind entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,25; 95 %-KI [0,10; 0,62], vgl. Tabelle 4-56) oder nicht statistisch signifikant. Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens

10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zum Subgruppenmerkmale „Region gemäß IxRS“ des PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

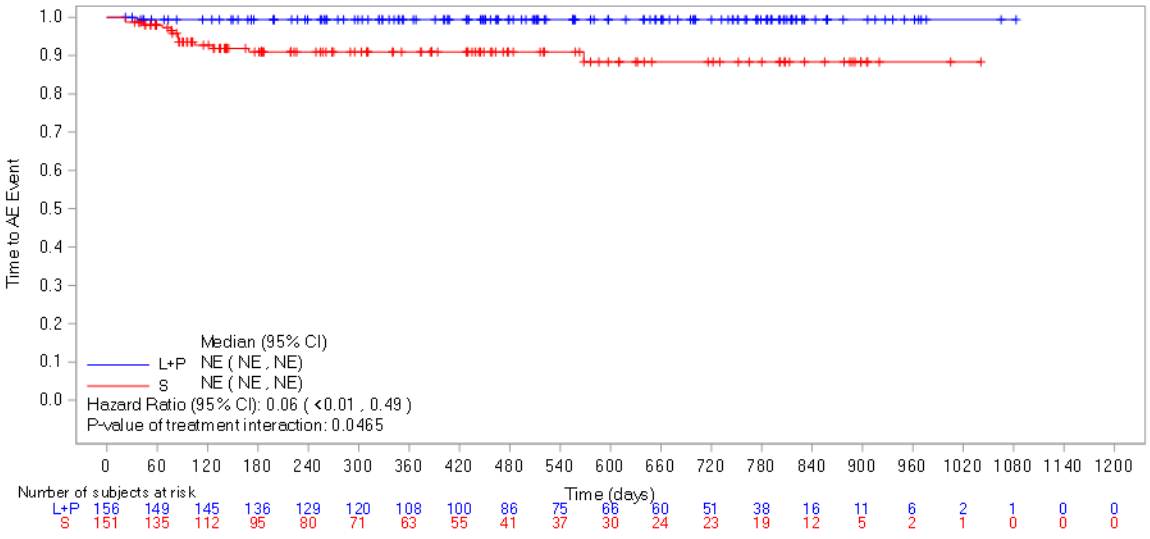

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Rest der Welt, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)
L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib
AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Quelle: Eisai Inc. 2021a

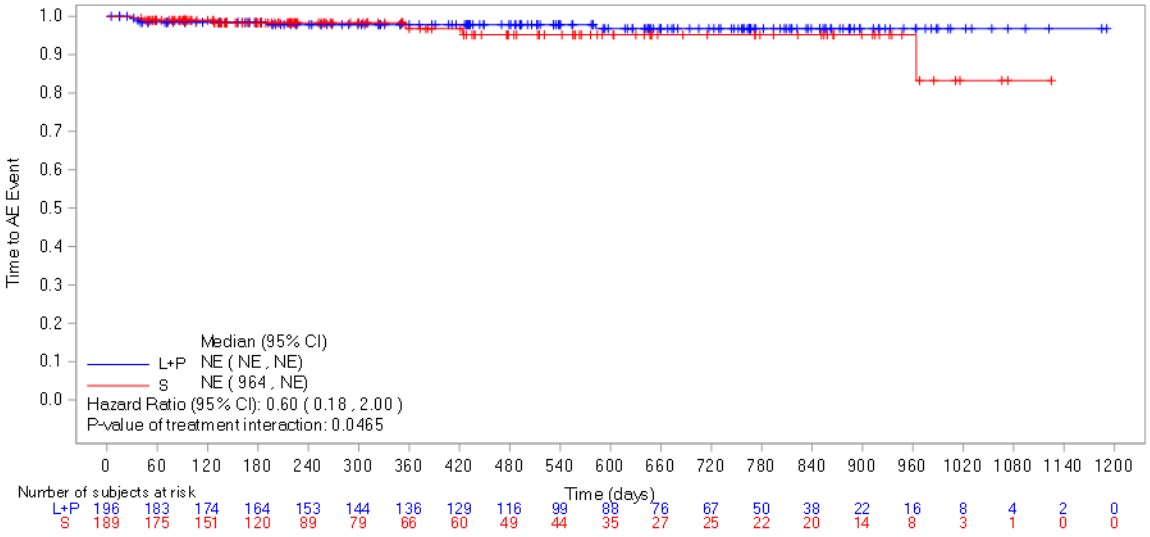

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, Subgruppe Region gemäß IxRS: Westeuropa und Nordamerika, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6826
Weiblich	2/100 (2,0)	NE [NE; NE]	7/80 (8,8)	NE [NE; NE]	0,22 [0,04; 1,04]	
Männlich	2/252 (0,8)	NE [NE; NE]	14/260 (5,4)	NE [NE; NE]	0,14 [0,03; 0,60]	
Altersgruppe (Jahre)						0,1602

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
≥ 65	1/159 (0,6)	NE [NE; NE]	12/125 (9,6)	NE [NE; NE]	0,06 [<0,01; 0,48]	
< 65	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	9/215 (4,2)	NE [NE; NE]	0,34 [0,09; 1,25]	
Region gemäß IxRS						0,1913
Rest der Welt	2/156 (1,3)	NE [NE; NE]	17/151 (11,3)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,44]	
Westeuropa und Nordamerika	2/196 (1,0)	NE [NE; NE]	4/189 (2,1)	NE [NE; NE]	0,49 [0,09; 2,66]	
IMDC-Risikoscore						0,8092
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,78]	
Intermediär	3/208 (1,4)	NE [NE; NE]	11/185 (5,9)	NE [NE; NE]	0,23 [0,07; 0,84]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,5058
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	10/117 (8,5)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,78]	
Intermediär und ungünstig	3/241 (1,2)	NE [NE; NE]	11/220 (5,0)	NE [NE; NE]	0,24 [0,07; 0,86]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-133). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Thrombozytopenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,9918
Weiblich	0/100 (0,0)	NE [NE; NE]	7/80 (8,8)	NE [NE; NE]	NE	
Männlich	2/252 (0,8)	NE [NE; NE]	12/260 (4,6)	NE [NE; NE]	0,14 [0,03; 0,65]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8805
≥ 65	1/159 (0,6)	NE [NE; NE]	9/125 (7,2)	NE [NE; NE]	0,08 [<0,01; 0,61]	
< 65	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	10/215 (4,7)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,72]	
Region gemäß IxRS						0,3690
Rest der Welt	1/156 (0,6)	NE [NE; NE]	4/151 (2,6)	NE [NE; NE]	0,22 [0,02; 1,94]	
Westeuropa und Nordamerika	1/196 (0,5)	NE [NE; NE]	15/189 (7,9)	NE [NE; NE]	0,05 [<0,01; 0,40]	
IMDC-Risikoscore						0,9999
Günstig	0/109 (0,0)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär	2/208 (1,0)	NE [NE; NE]	11/185 (5,9)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,61]	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9907
Günstig	0/109 (0,0)	NE [NE; NE]	6/117 (5,1)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär und ungünstig	2/241 (0,8)	NE [NE; NE]	13/220 (5,9)	NE [NE; NE]	0,11 [0,03; 0,50]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Thrombozytopenie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-134). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Anämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,5883
Weiblich	3/100 (3,0)	NE [NE; NE]	5/80 (6,2)	NE [NE; NE]	0,37 [0,09; 1,55]	
Männlich	4/252 (1,6)	NE [NE; NE]	13/260 (5,0)	NE [NE; NE]	0,24 [0,08; 0,76]	
Altersgruppe (Jahre)						0,6010
≥ 65	4/159 (2,5)	NE [NE; NE]	11/125 (8,8)	NE [NE; NE]	0,23 [0,07; 0,71]	
< 65	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	7/215 (3,3)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,36]	
Region gemäß IxRS						0,9747
Rest der Welt	3/156 (1,9)	NE [NE; NE]	8/151 (5,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,08; 1,08]	
Westeuropa und Nordamerika	4/196 (2,0)	NE [NE; NE]	10/189 (5,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,09; 0,92]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9073
Günstig	1/109 (0,9)	NE [NE; NE]	3/117 (2,6)	NE [NE; NE]	0,29 [0,03; 2,79]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Intermediär und ungünstig	6/241 (2,5)	NE [NE; NE]	14/220 (6,4)	NE [NE; NE]	0,28 [0,11; 0,73]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Anämie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-135). Für das Subgruppenmerkmal „IMDC-Risikoscore“ sind in keiner Subgruppe zehn oder mehr als zehn Ereignisse aufgetreten, daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt. Insgesamt konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Proteinurie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,7211
Weiblich	8/100 (8,0)	NE [NE; NE]	2/80 (2,5)	NE [NE; NE]	2,96 [0,63; 14,00]	
Männlich	19/252 (7,5)	NE [NE; NE]	8/260 (3,1)	NE [NE; NE]	1,99 [0,87; 4,57]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Altersgruppe (Jahre)						0,5016
≥ 65	16/159 (10,1)	NE [NE; NE]	4/125 (3,2)	NE [NE; NE]	2,72 [0,91; 8,17]	
< 65	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	6/215 (2,8)	NE [NE; NE]	1,67 [0,61; 4,55]	
Region gemäß IxRS						0,1704
Rest der Welt	17/156 (10,9)	NE [NE; NE]	4/151 (2,6)	NE [NE; NE]	3,67 [1,23; 10,94]	
Westeuropa und Nordamerika	10/196 (5,1)	NE [NE; NE]	6/189 (3,2)	NE [NE; NE]	1,28 [0,46; 3,57]	
IMDC-Risikoscore						0,2517
Günstig	9/109 (8,3)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	8,44 [1,07; 66,75]	
Intermediär	15/208 (7,2)	NE [NE; NE]	7/185 (3,8)	NE [NE; NE]	1,61 [0,65; 3,97]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	1,43 [0,24; 8,64]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,1075
Günstig	9/109 (8,3)	NE [NE; NE]	1/117 (0,9)	NE [NE; NE]	8,44 [1,07; 66,75]	
Intermediär und ungünstig	18/241 (7,5)	NE [NE; NE]	9/220 (4,1)	NE [NE; NE]	1,54 [0,69; 3,44]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Proteinurie“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-136). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Amylase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,6370
Weiblich	6/100 (6,0)	NE [NE; NE]	1/80 (1,2)	NE [NE; NE]	4,82 [0,58; 40,01]	
Männlich	26/252 (10,3)	NE [NE; NE]	9/260 (3,5)	NE [NE; NE]	2,59 [1,21; 5,55]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9556
≥ 65	12/159 (7,5)	NE [NE; NE]	3/125 (2,4)	NE [NE; NE]	3,11 [0,88; 11,05]	
< 65	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	7/215 (3,3)	NE [NE; NE]	2,67 [1,12; 6,34]	
Region gemäß IxRS						0,4740
Rest der Welt	9/156 (5,8)	NE [NE; NE]	4/151 (2,6)	NE [NE; NE]	1,84 [0,56; 5,99]	
Westeuropa und Nordamerika	23/196 (11,7)	NE [NE; NE]	6/189 (3,2)	NE [NE; NE]	3,49 [1,42; 8,60]	
IMDC-Risikoscore						0,4975
Günstig	12/109 (11,0)	NE [NE; NE]	3/117 (2,6)	NE [NE; NE]	4,17 [1,18; 14,79]	
Intermediär	15/208 (7,2)	NE [NE; NE]	7/185 (3,8)	NE [NE; NE]	1,63 [0,66; 4,01]	
Ungünstig	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,4183
Günstig	12/109 (11,0)	NE [NE; NE]	3/117 (2,6)	NE [NE; NE]	4,17 [1,18; 14,79]	
Intermediär und ungünstig	20/241 (8,3)	NE [NE; NE]	7/220 (3,2)	NE [NE; NE]	2,25 [0,95; 5,35]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Amylase erhöht“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-137). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Ausschlag“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9920
Günstig	3/109 (2,8)	NE [NE; NE]	2/117 (1,7)	NE [NE; NE]	1,59 [0,27; 9,53]	
Intermediär und ungünstig	10/241 (4,1)	NE [NE; NE]	0/220 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens

10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Ausschlag“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-138). Für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“, „Altersgruppe (Jahre)“, „Region gemäß IxRS“ und „IMDC-Risikoscore“ sind in keiner Subgruppe zehn oder mehr als zehn Ereignisse aufgetreten, daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt. Insgesamt konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für den PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,9881
Weiblich	6/100 (6,0)	NE [NE; NE]	0/80 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Männlich	22/252 (8,7)	NE [NE; NE]	1/260 (0,4)	NE [NE; NE]	14,29 [1,92; 106,06]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9896
≥ 65	14/159 (8,8)	NE [NE; NE]	0/125 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
< 65	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	1/215 (0,5)	NE [NE; NE]	9,73 [1,28; 74,13]	
Region gemäß IxRS						0,9883
Rest der Welt	10/156 (6,4)	NE [NE; NE]	0/151 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Westeuropa und Nordamerika	18/196 (9,2)	NE [NE; NE]	1/189 (0,5)	NE [NE; NE]	10,04 [1,34; 75,30]	
IMDC-Risikoscore						0,9999
Günstig	11/109 (10,1)	NE [NE; NE]	0/117 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär	17/208 (8,2)	NE [NE; NE]	0/185 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Ungünstig	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9880
Günstig	11/109 (10,1)	NE [NE; NE]	0/117 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Intermediär und ungünstig	17/241 (7,1)	NE [NE; NE]	1/220 (0,5)	NE [NE; NE]	8,11 [1,08; 61,17]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den PT „Gewicht erniedrigt“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-139). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,5706
Weiblich	55/100 (55,0)	238 [147; NE]	35/80 (43,8)	526 [193; NE]	1,21 [0,79; 1,84]	
Männlich	123/252 (48,8)	692 [492; 846]	78/260 (30,0)	NE [843; NE]	1,34 [1,00; 1,78]	
Altersgruppe (Jahre)						0,8169
≥ 65	89/159 (56,0)	351 [237; 692]	49/125 (39,2)	843 [293; NE]	1,27 [0,89; 1,80]	
< 65	89/193 (46,1)	694 [508; 938]	64/215 (29,8)	NE [650; NE]	1,28 [0,93; 1,77]	

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Region gemäß IxRS						0,8725
Rest der Welt	72/156 (46,2)	694 [452; NE]	48/151 (31,8)	NE [650; NE]	1,34 [0,93; 1,94]	
Westeuropa und Nordamerika	106/196 (54,1)	503 [337; 802]	65/189 (34,4)	NE [454; NE]	1,28 [0,94; 1,75]	
IMDC-Risikoscore						0,3646
Günstig	51/109 (46,8)	802 [400; NE]	32/117 (27,4)	NE [NE; NE]	1,59 [1,02; 2,47]	
Intermediär	107/208 (51,4)	503 [317; 797]	65/185 (35,1)	NE [526; NE]	1,23 [0,90; 1,67]	
Ungünstig	19/33 (57,6)	579 [102; NE]	14/35 (40,0)	NE [70; NE]	1,01 [0,49; 2,05]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,2327
Günstig	51/109 (46,8)	802 [400; NE]	32/117 (27,4)	NE [NE; NE]	1,59 [1,02; 2,47]	
Intermediär und ungünstig	126/241 (52,3)	503 [337; 721]	79/220 (35,9)	843 [526; NE]	1,19 [0,89; 1,57]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-140). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm zeigten sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“ und „Endokrine Erkrankungen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4-57). Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Endokrine Erkrankungen“ sind in keiner Subgruppe zehn oder mehr als zehn Ereignisse aufgetreten, daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt. Die

Subgruppenanalysen zur SOC „Herzerkrankungen“ sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm für die SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median[a] [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median[a] [95% KI]**	**Hazard Ratio[b] [95% KI]**	**p-Wert Inter-aktion[c]**
Geschlecht						0,5710
Weiblich	4/100 (4,0)	NE [NE; NE]	1/80 (1,2)	NE [NE; NE]	2,81 [0,31; 25,30]	
Männlich	19/252 (7,5)	NE [1092; NE]	3/260 (1,2)	NE [NE; NE]	4,12 [1,21; 13,97]	
Altersgruppe (Jahre)						0,2475
≥ 65	11/159 (6,9)	1092 [NE; NE]	3/125 (2,4)	NE [NE; NE]	2,22 [0,62; 8,03]	
< 65	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	1/215 (0,5)	NE [NE; NE]	8,28 [1,07; 64,04]	
Region gemäß IxRS						0,5066
Rest der Welt	9/156 (5,8)	NE [NE; NE]	1/151 (0,7)	NE [NE; NE]	6,47 [0,82; 51,32]	
Westeuropa und Nordamerika	14/196 (7,1)	NE [1092; NE]	3/189 (1,6)	NE [NE; NE]	2,77 [0,79; 9,73]	
IMDC-Risikoscore						0,9998
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	0/117 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär	12/208 (5,8)	NE [1092; NE]	4/185 (2,2)	NE [NE; NE]	1,59 [0,50; 5,06]	
Ungünstig	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,9867
Günstig	8/109 (7,3)	NE [NE; NE]	0/117 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Intermediär und ungünstig	15/241 (6,2)	NE [1092; NE]	4/220 (1,8)	NE [NE; NE]	1,90 [0,62; 5,86]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) Eisai Inc. 2021a						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm ergab sich für den SOC „Herzerkrankungen“ keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-141). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Interaktion[c]
Geschlecht						0,7908
Weiblich	39/100 (39,0)	NE [505; NE]	12/80 (15,0)	NE [NE; NE]	2,38 [1,25; 4,56]	
Männlich	92/252 (36,5)	1092 [759; NE]	37/260 (14,2)	NE [NE; NE]	2,01 [1,37; 2,95]	
Altersgruppe (Jahre)						0,9855
≥ 65	74/159 (46,5)	740 [443; 1092]	25/125 (20,0)	NE [NE; NE]	2,08 [1,32; 3,28]	
< 65	57/193 (29,5)	NE [887; NE]	24/215 (11,2)	NE [NE; NE]	1,96 [1,21; 3,17]	
Region gemäß IxRS						0,8336
Rest der Welt	52/156 (33,3)	NE [797; NE]	19/151 (12,6)	NE [NE; NE]	2,19 [1,29; 3,71]	
Westeuropa und Nordamerika	79/196 (40,3)	887 [587; NE]	30/189 (15,9)	NE [NE; NE]	2,08 [1,36; 3,17]	
IMDC-Risikoscore						0,0938

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median[a] [95% KI]	Hazard Ratio[b] [95% KI]	p-Wert Inter-aktion[c]
Günstig	44/109 (40,4)	887 [694; NE]	20/117 (17,1)	NE [NE; NE]	2,21 [1,30; 3,75]	
Intermediär	78/208 (37,5)	1092 [736; NE]	22/185 (11,9)	NE [NE; NE]	2,44 [1,52; 3,93]	
Ungünstig	9/33 (27,3)	NE [552; NE]	7/35 (20,0)	NE [226; NE]	0,76 [0,27; 2,14]	
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,7633
Günstig	44/109 (40,4)	887 [694; NE]	20/117 (17,1)	NE [NE; NE]	2,21 [1,30; 3,75]	
Intermediär und ungünstig	87/241 (36,1)	1092 [737; NE]	29/220 (13,2)	NE [NE; NE]	2,03 [1,33; 3,10]	

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.
c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsarm“, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IxRS: Interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)
Eisai Inc. 2021a

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen (Tabelle 4-142). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

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 4-143: Übersicht der eingeschlossenen Studie 307

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	**Registereintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**	**Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])**
ja (Eisai Inc. 2021b)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c)	ja (Motzer 2021)	ja (Eisai Inc. 2021a)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Direkt vergleichende Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegen nicht vor. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 benannten RCT zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab durchgeführt. Das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers Version 6.0 (IQWiG 2020) ist den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-144: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studie 307	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 13.10.2016 Erster Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018: erste Interimsanalyse der ORR Zweiter Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019: erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR Dritter Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020: finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS	Arm A: Lenvatinib + Everolimus Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab Arm C: Sunitinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-144 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 4-144 ist der 16.09.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-144 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	-

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

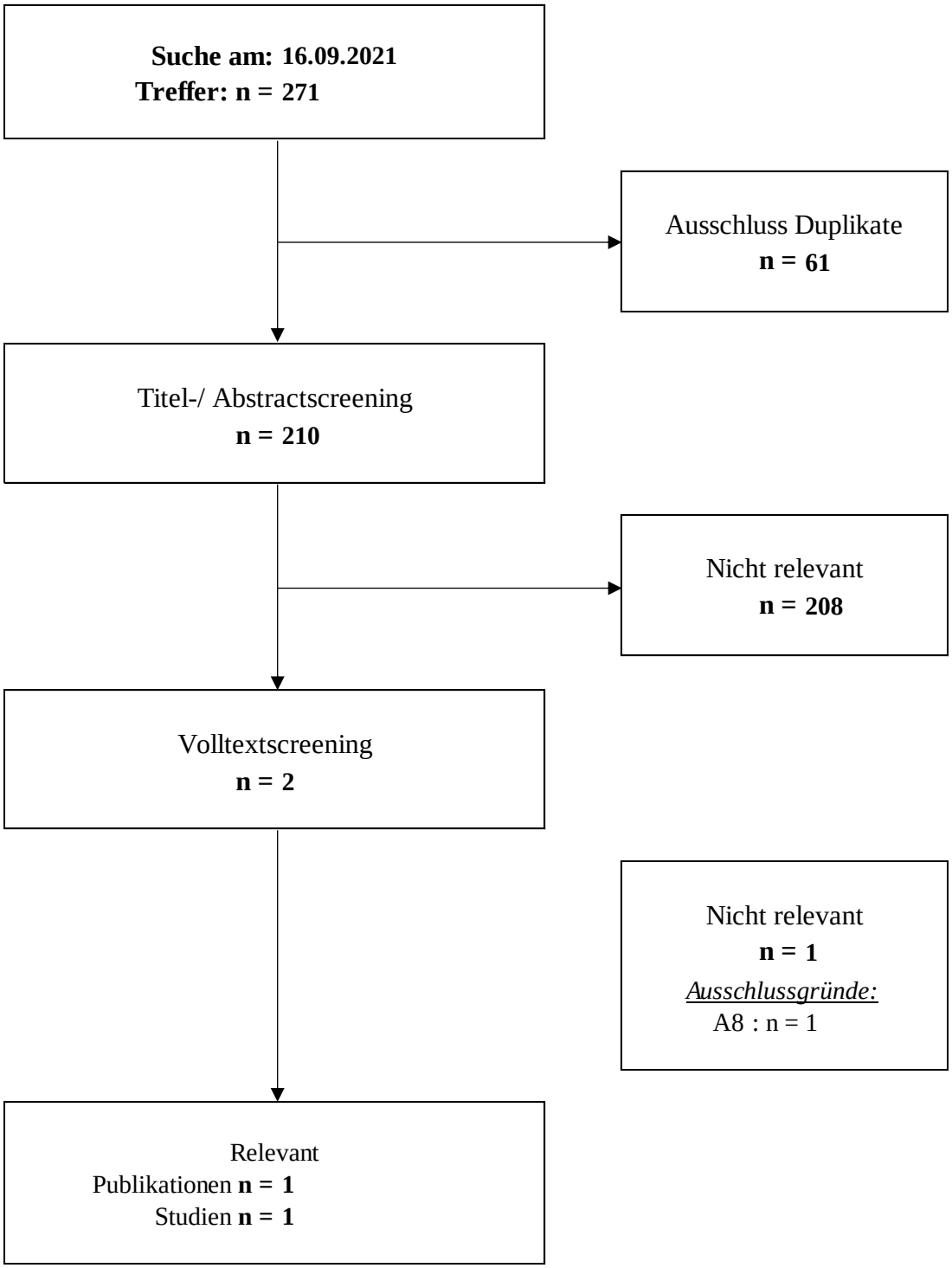

Abbildung 4-165: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Brückenkomparator Sunitinib (für den adjustierten indirekten Vergleich)

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 16.09.2021 eine systematische

bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-4 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 Brückenkomparator Sunitinib im vorliegenden AWG ergab 271 Treffer, darunter 61 Duplikate. Von den verbliebenen 210 Treffern wurden 208 nach Titel- / Abstractscreening und einer nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnte eine für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Motzer 2021) (Abbildung 4-165).

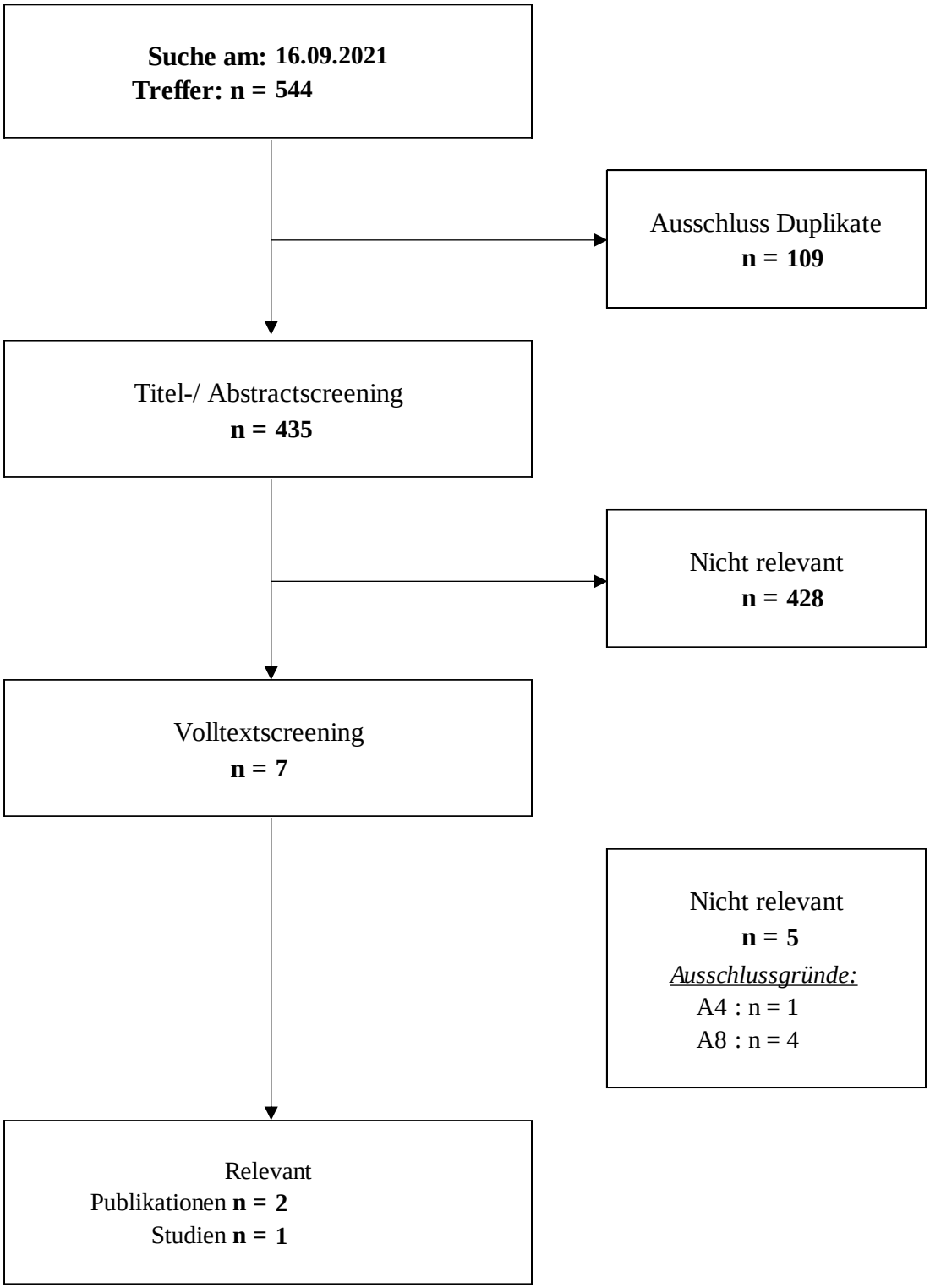

Abbildung 4-166: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib (für den adjustierten indirekten Vergleich)

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 16.09.2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

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

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib im vorliegenden AWG ergab 544 Treffer, darunter 109 Duplikate. Von den verbliebenen 435 Treffern wurden 428 nach Titel- / Abstractscreening und 5 nach anschließendem Volltextscreening begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit konnten zwei für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Powles 2020; Rini 2019) (Abbildung 4-166).

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-144) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-146: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
Studie 307 NCT02811861 2016-000916-14	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c) AMIce (keine Treffer) EMA Clinical Data Suchportal (keine Treffer)	ja	ja	laufend
Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) für den adjustierten indirekten Vergleich				
KEYNOTE 426 NCT02853331 2016-000588-17 DRKS00011432	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2020a, 2020c, 2021a, 2021b) AMIce (MSD Sharp & Dohme GmbH 0000) EMA Clinical Data Suchportal (keine Treffer)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EMA: European Medicines Agency; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-146 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 4-146 ist der 16.09.2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-147: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) für den adjustierten indirekten Vergleich				
KEYNOTE 426	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019) IQWiG Nutzenbewertung (A19-99) (IQWiG 2020b) G-BA Beschluss (G-BA 2020a) Tragende Gründe zum G-BA Beschluss (G-BA 2020b)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-147 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 4-147 ist der 01.10.2021.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-148: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den indirekten Vergleich

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich						
Studie 307	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2021b)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c)	ja (Motzer 2021)
RCT mit der ZVT (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) für den adjustierten indirekten Vergleich						
KEYNOTE 426	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2020a, 2020c, 2021a, 2021b) AMIce (MSD Sharp & Dohme GmbH 0000)	ja (G-BA 2020a, 2020b; IQWiG 2020b; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020; Rini 2019)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-149: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 307	RCT multizentrische, 1:1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Arm A: Lenvatinib + Everolimus (n=357) Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab (n=355) Arm C: Sunitinib (n=357)	1. Prärandomisierungsphase (bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum): bis zu 28 Tage 2. Randomisierungsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Ab Randomisierung des ersten Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die finale PFS Analyse (IA3, 28.08.2020) (Eintritt von etwa 582 Progressions-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme sowie mindestens 388 PFS-Ereignissen für Arm A (oder Arm B) und Arm C.) 3. Extensionsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase[a])	181 Zentren in Nordamerika (41), Europa (93), Asien (41) und Australien (6) Zeitraum der Durchführung[b]: Studienbeginn: 13.10.2016 Erster Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018: erste Interimsanalyse der ORR Zweiter Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019: erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR Dritter Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020: finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS Die Studie ist noch laufend	Primärer Endpunkt: PFS Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: OS ORR Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit

KEYNOTE 426	Randomisiert, Aktivkontrolliert, Phase III, Offen, Multizentrisch	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom und AJCC Stadium IV	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (N^c=432) Sunitinib (N^c=429)	Screening ≤ 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib bis zum • bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung • Auftreten unzumutbarer Toxizität • Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder erreichen der maximalen Behandlungsdauer[d] • Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	124 Studienzentren[e]: Brasilien (6), Deutschland (8), Frankreich (13), Großbritannien (4), Irland (3), Japan (23), Kanada (4), Polen (5), Südkorea (2), Russland (6) Spanien (4), Taiwan (3), Tschechien (6), Ukraine (6), Ungarn (7), USA (24) Beginn: 06. Oktober 2016 Datenschnitt 1: 24. August 2018 (präspezifizierte erste Interimsanalyse) Datenschnitt 2: 02. Januar 2019 (post-hoc Analyse)[f, g] Datenschnitt 3: 6. Januar 2020 (präspezifizierte zweite Interimsanalyse)[f, h]	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate, Ansprechdauer Unerwünschte Ereignisse, Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)

	Die Studie ist noch laufend.

a: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die finale Analyse des primären Endpunkts PFS (IA3) in der Randomisierungsphase waren, wurden in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase mit der Studienmedikation in 21-Tage Zyklen weiterbehandelt. Die Tumorbewertung wurde nicht seltener als alle 12 Wochen durchgeführt.

b: Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde.

c: Anzahl der Patienten: ITT-Population

d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) betraf dies keinen Patienten. Im Vergleichsarm wurde Sunitinib gemäß den Angaben der Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die Therapie ist hier nicht zu entnehmen

e: Anzahl an Studienzentren, in welche mindestens ein Patient randomisiert wurde

f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) und dritte Datenschnitt (06.01.2020) herangezogen.

g: Auf Anforderung der EMA.

h: Vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 74 % der endgültigen erforderlichen OS-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) aufgetreten sind.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; IA: Interimsanalyse; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); ORR: Objective Response Rate; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021b; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Tabelle 4-150: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Arm A[a]**	**Arm B[b]**	**Arm C**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 307	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Everolimus 5 mg (eine 5 mg Tablette, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung)	Lenvatinib 20 mg (zwei 10 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Pembrolizumab 200 mg (zwei Durchstechflaschen à 4 ml Lösung zur Infusion mit 100 mg Pembrolizumab, Einnahme einmal alle drei Wochen, intravenöse Verabreichung)	Sunitinib 50 mg (zwei 25 mg Kapseln oder vier 12,5 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause, orale Verabreichung)	Ausführliche Informationen sind Anhang 4-E zu entnehmen
KEYNOTE 426	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder der maximal erlaubten Behandlungsdauer oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause		Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungsphase:</u> • Andere antineoplastische Therapien und klinische Prüfmedikationen • Lebendimpfstoffe • Therapien mit proarrythmischem Potenzial

	Axitinib 5 mg oral zweimal täglich bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungsphase ausschließlich für Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben: • Glucokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagment
a: Patienten in Arm A nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein. Die Kombinationstherapie wurde nicht bei der EMA zur Zulassung zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC eingereicht. b: Patienten in Arm B nahmen Lenvatinib zusammen mit Pembrolizumab ein. EMA: European Medicines Agency; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial) Eisai Inc. 2021b; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019		

Der in Tabelle 4-150 dargestellte Arm A (Lenvatinib + Everolimus) entspricht nicht der Zulassung von Kisplyx® als Kombinationstherapie zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs mittels der Arme B (Lenvatinib + Pembrolizumab) und C (Sunitinib), wobei Sunitinib den Brückenkomparator darstellt.

Tabelle 4-151: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Charakteristika	**Studie 307[a]**		**KEYNOTE 426[b]**	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	**Sunitinib (N=357)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N=432)**	**Sunitinib (N=429)**
Alter (Jahre)				
N	355	357	432	429
MW (SD)	62,3 (10,23)	60,8 (9,96)	61,2 (10,0)	60,8 (10,2)
Median	64,0	61,0	62,0	61,0
Q1; Q3	56,0; 70,0	54,0; 69,0	55,0; 68,0	53,0; 68,0
Min; Max	34; 88	29; 82	30,0; 89,0	26,0; 90,0

Charakteristika	Studie 307[a]		KEYNOTE 426[b]	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	**Sunitinib (N=357)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N=432)**	**Sunitinib (N=429)**
Altersklasse (Jahre), n (%)				
< 65	194 (54,6)	225 (63,0)	260 (60,2)	278 (64,8)
≥ 65	161 (45,4)	132 (37,0)	172 (39,8)	151 (35,2)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	255 (71,8)	275 (77,0)	308 (71,3)	320 (74,6)
Weiblich	100 (28,2)	82 (23,0)	124 (28,7)	109 (25,4)
Ethnische Gruppe, n (%)				
Weiße	263 (74,1)	270 (75,6)	343 (79,4)	341 (79,5)
Andere	87 (24,5)[c]	77 (21,6)[c]	80 (18,5)	83 (19,3)
Fehlend	5 (1,4)	10 (2,8)	9 (2,1)	5 (1,2)
Region gemäß, n (%)				
Westeuropa und Nordamerika	198 (55,8)[i]	199 (55,7)[i]	210 (49,1)	207 (48,3)
Rest der Welt	157 (44,2)[i]	158 (44,3)[i]	222 (51,4)	222 (51,7)
KPS Klassifizierung, n (%)				
100-90	295 (83,1)	294 (82,4)	347 (80,3)	341 (79,5)
80-70	60 (16,9)	62 (17,4)	84 (19,4)	88 (20,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)	
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)				
Klarzellig	354 (99,7)	357 (100)	403 (93,3)	401 (93,5)
Klarzellig mit zusätzlichen Eigenschaften[d]			28 (6,5)	27 (6,3)
Papillär	23 (6,5)	21 (5,9)		
Chromophob	2 (0,6)	1 (0,3)		
Sarkomatoid	28 (7,9)	21 (5,9)		
Andere	17 (4,8)	28 (7,8)		
Andere (nicht klarzellig)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Sarkomatoide Komponente, n (%)				
Ja	28 (7,9)	21 (5,9)	51 (11,8)	54 (12,6)
Nein	327 (92,1)	336 (94,1)	234 (54,2)	239 (55,7)
Unbekannt			146 (33,8)	135 (31,5)
Fehlend			1 (0,2)	1 (0,2)

Charakteristika	Studie 307[a]		KEYNOTE 426[b]	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	**Sunitinib (N=357)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N=432)**	**Sunitinib (N=429)**
Organ / Lokalisation der Läsion[d, e,] n (%)				
Lunge	252 (71,0)	228 (63,9)	312 (72,2)	309 (72,0)
Lymphknoten	162 (45,6)	156 (43,7)	199 (46,1)	197 (45,9)
Knochen	80 (22,5)	89 (24,9)	110 (25,5)	108 (25,2)
Niere	91 (25,6)	88 (24,6)		
Leber	63 (17,7)	70 (19,6)	67 (15,5)	76 (17,7)
Nebenniere	53 (14,9)	66 (18,5)	103 (23,8)	103 (24,0)
Gehirn	6 (1,7)	10 (2,8)		
Andere	109 (30,7)	123 (34,5)		
Anzahl der metastasierten Organe / Lokalisationen[e, f], n (%)				
0	5 (1,4)	6 (1,7)		
1	119 (33,5)	114 (31,9)	114 (26,4)	96 (22,4)
2	129 (36,3)	127 (35,6)	≥2: 315 (72,9)	≥2: 331 (77,2)
≥3	102 (28,7)	109 (30,5)		
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,7)	2 (0,5)
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)				
I	50 (14,1)	35 (9,8)	68 (15,7)	62 (14,5)
II	16 (4,5)	21 (5,9)	55 (12,7)	38 (8,9)
III	60 (16,9)	67 (18,8)	96 (22,2)	101 (23,5)
IV	178 (50,1)	195 (54,6)	209 (48,4)	227 (52,9)
Nicht zugewiesen	51 (14,4)	39 (10,9)	4 (0,9)	1 (0,2)
IMDC-Risikoscore[g], n (%)				
Günstig	110 (31,0)	124 (34,7)	138 (31,9)	131 (30,5)
Intermediär	210 (59,2)	192 (53,8)	238 (55,1)	246 (57,3)
Ungünstig	33 (9,3)	37 (10,4)	56 (13,0)	52 (12,1)
Nicht auswertbar	2 (0,6)	4 (1,1)		
PD-L1 Status[h], n (%)				
Positiv (CPS ≥ 1)	107 (30,1)	119 (33,3)	242 (56,0)	254 (59,2)
Negative (CPS < 1)	112 (31,5)	103 (28,9)	167 (38,7)	158 (36,8)
Nicht verfügbar	136 (38,3)	135 (37,8)	4 (0,9)	2 (0,5)
Fehlend			19 (4,4)	15 (3,5)

Charakteristika	Studie 307[a]		KEYNOTE 426[b]	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	**Sunitinib (N=357)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N=432)**	**Sunitinib (N=429)**
Vorangegangene Nephrektomie, n (%)				
Ja	262 (73,8)	275 (77,0)	357 (82,6)	358 (83,4)
Nein	93 (26,2)	82 (23,0)	75 (17,4)	71 (16,6)

a: Datenschnitt: 28.08.2020

b: Datenschnitt: 02.01.2019

c: Unter „Andere“ sind aufgrund des geringen Anteils an der Studienpopulation die ethnischen Gruppen Asiaten (Japaner, Chinesen, andere Asiaten), Schwarze oder Afroamerikaner, eingeborene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner und Andere zusammengefasst (Eisai Inc. 2021b).

d: Patienten können in mehr als einer Kategorie vertreten sein.

e: Ableitung basierend auf Informationen des IIR.

f: Die Niere ist nicht in der Anzahl der metastasierten Organe / Stellen enthalten.

g: IMDC-Risikoscore basiert auf dem Gesamtrisikowert von sechs Prognosefaktoren: KPS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline, Neutrophile, Thrombozyten und Zeit von RCC Diagnose bis Randomisierung.

h: Die Entnahme von Tumorproben war für die Studie nicht vorgesehen und stellte keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. Der PD-L1-Status wurde mit einer Prüfversion der PD-L1-Immunhistochemie 22C3 pharmDx (Agilent, Santa Clara, CA, USA) und einem vorläufigen CPS bestimmt, der definiert ist als die Anzahl der PD-L1-färbenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100. Der CPS-Cutoff-Wert ist 1.

i: gemäß IxRS

CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KPS: Karnofsky Performance Status; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population: n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom), SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Eisai Inc. 2021b; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

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.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von im Rahmen einer Nutzenbewertung für die ZVT publizierten Daten über den Brückenkomparator Sunitinib erbracht.

Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen, werden im vorliegendem Dossier die Subgruppenanalysen nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3). Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Subgruppenmerkmal „IMDC-Risikoscore Gruppierung“ kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf der Gesamtpopulation.

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib werden die Studien 307 und KEYNOTE 426 herangezogen. Diese werden im Folgenden beschrieben (Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-15).

Studie 307

Studiendesign

Bei der Studie 307 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht.

Es waren 181 Studienzentren in Nordamerika (41), Europa (93), Asien (41) und Australien (6) beteiligt.

Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prärandomisierungsphase, bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum, 2. Randomisierungsphase, bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase, und 3. Extensionsphase, bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. In der ersten Phase, der Prärandomisierungsphase, wurde zunächst im Screening-Zeitraum die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt. Im Baseline-Zeitraum wurde dann die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie bestätigt und es wurden die Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung und Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bestimmt. Die zweite Phase, die Randomisierungsphase, begann mit dem Zeitpunkt der Randomisierung des ersten Patienten und endete zum Datenschnitt für die geplante finale Analyse des PFS am 28.08.2020 (IA3). Die finale Analyse des PFS wurde durchgeführt, nachdem 100 % der PFS-

Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Die Randomisierungsphase umfasste eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. Die Behandlungsphase für jeden Patienten begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete mit dem Abschluss der Off-Treatment Visite, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfand. Die Behandlung wurde bei Krankheitsprogression, bei Auftreten inakzeptabler Toxizität, auf Wunsch des Patienten, bei Widerruf der Einwilligung, bei Verlust des klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes oder nach Abschluss von 35 Behandlungen (ca. 2 Jahre) mit Pembrolizumab beendet. Für Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab Arm (Arm B), die Pembrolizumab nach 35 Behandlungen absetzen, bestand die Möglichkeit die Behandlung mit Lenvatinib allein fortzusetzen, sofern nicht eines der Abbruchkriterien zutraf. Des Weiteren wurde der Abbruch der Behandlung bei den Patienten in Betracht gezogen, für die ein bestätigtes CR nachgewiesen wurde. Diese Patienten mussten mindestens acht Zyklen (mindestens 24 Wochen) mit Pembrolizumab behandelt worden sein, sowie mindestens zwei Behandlungen mit Pembrolizumab nach dem Datum der bestätigten CR erhalten haben. Außerdem durften die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation über die gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1. definierte Krankheitsprogression hinaus fortsetzen, solange der behandelnde Prüfarzt der Meinung war, dass der Patient die Studienmedikation verträgt und ein klinischer Nutzen vorliegt. Die Patienten beendeten dann die Behandlung bei Anzeichen einer weiteren Krankheitsprogression oder bei Verlust des klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem Eisai Medical Monitor. Die Nachbeobachtungsphase begann am Tag nach der Off-Treatment Visite und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Lost-to-follow-up des Patienten. Während der Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten vom Prüfarzt gemäß dem vorherrschenden lokalen Standard of Care behandelt. Die Patienten wurden alle 12 Wochen hinsichtlich PFS2, OS und aller nachfolgend erhaltenen Krebsbehandlungen nachbeobachtet. PFS2 ist dabei definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression nach Einschätzung des Prüfarztes unter der nachfolgenden Therapie oder bis zum Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache (je nachdem was zuerst eintrat). Alle Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor der Krankheitsprogression abbrachen, unterzogen sich in der Nachbeobachtungsphase, bis eine IIR bestätigte Krankheitsprogression dokumentiert oder eine neue Krebstherapie eingeleitet wurde, weiterhin alle acht Wochen einer Tumorbeurteilung und alle 24 Wochen einer Knochenszintigraphie. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des IA3 noch unter Behandlung oder in der Nachbeobachtung waren, traten in die letzte Phase, die Extensionsphase, ein. Die Extensionsphase umfasste ebenfalls eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. In der Behandlungsphase erhielten alle Patienten, die zum IA3 noch in Behandlung waren, weiterhin die gleiche Studienmedikation. Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression während der Randomisierungsphase, sowie alle Patienten, die die Behandlung abbrachen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein. Die Nachbeobachtungsphase wurde bis zum Zeitpunkt des Todes, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Lost-to-follow-up des Patienten in der Nachbeobachtung fortgesetzt.

Die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab (Arm B) wurde in 21-Tage Zyklen verabreicht. Dabei erhielten die Patienten in Arm B Lenvatinib 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) einmal täglich und Pembrolizumab 200 mg (zwei Durchstechflaschen à 4 mL Lösung zur Infusion mit 100 mg Pembrolizumab) einmal alle drei Wochen. In der Kontrollgruppe, dem Arm C, erhielten die Patienten Sunitinib 50 mg (zwei 25 mg Kapseln oder vier 12,5 mg Kapseln) einmal täglich nach einem Zeitplan von vier Wochen Behandlung, gefolgt von zwei Wochen Pause.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Everolimus; Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm C: Sunitinib). Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren „Region“ (zwei Ausprägungen: Region 1 (Westeuropa und Nordamerika) und Region 2 (Rest der Welt) und „MSKCC-Risikoscore“ (drei Ausprägungen: Günstig, Intermediär, Ungünstig). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines IxRS durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des offenen Studiendesigns, nicht verblindet.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 307 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, 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 für die Ableitung des Zusatznutzens ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Verträglichkeit

- Gesamtraten

- UE
- schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3
- schwerwiegendes UE (SUE)
- UE, das zum Therapieabbruch führte

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 Patienten, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung für die Analyse erfolgt anhand der geplanten Gruppenzuteilung unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Analysen der Fragebögen FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wurden auf Basis der Daten der Patienten der ITT-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Die Analysen zu Verträglichkeit basierten auf dem SAS. Das SAS umfasst alle Patienten, 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 Sunitinib wurden Analysen mit stratifizierten Modellen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IxRS, durchgeführt. Dabei handelte es sich um folgende Stratifizierungsfaktoren:

- Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“)
- MSKCC-Risikoscore („Günstig” vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“)

Während des Studienverlaufs gab es vier a priori geplante und im statistischen Analyseplan definierte Datenschnitte. Zum ersten Datenschnitt (IA1) am 06.12.2018 wurde die erste Interimsanalyse der ORR und DOR zur Überprüfung der vorläufigen Wirksamkeit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab für eine mögliche Einreichung beim FDA Accelerated Approval Programm durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt (IA2) am 15.11.2019 wurde die erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR angesetzt. Die Interimsanalysen sollte etwa vier Monate nach Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt werden, nachdem etwa 80 % der PFS-Ereignisse (310 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 145 Todesfälle (45 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Zum dritten Datenschnitt (IA3) am 28.08.2020 fand die finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS statt. Die Analysen sollten durchgeführt werden, nachdem 100 % der PFS-Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

Für den Endpunkt **OS** wurden – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den

IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von α=0,05, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige Log-Rank-Test, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

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

Die erste Interimsanalyse des OS fand zum IA2 am 15.11.2019 statt. Eine zweite Interimsanalyse wurde zum IA3 am 28.08.2020 durchgeführt. Ein zusätzlich von der EMA angefragtes OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt.

Für den Endpunkt **PFS** wurde – wie im SAP der Studie 307 präspezifiziert – das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

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

Die erste Interimsanalyse des PFS fand mit dem IA2 am 15.11.2019 statt. Die finale Analyse fand mit dem IA3 am 28.08.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **FKSI-DRS**-Fragebogens bezüglich des Gesamtscores zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte (> 15 %) im Gesamtscore wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 6 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des FKSI-DRS fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

Um die Validität der Auswertungen des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens bezüglich der Funktionen Physische Funktion, Rollenfunktionsniveau, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und Globaler Gesundheitsstatus zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score der jeweiligen Funktion bzw. des Globalen Gesundheitsstatus wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach den IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

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

Für die Analyse des Unterschieds zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib 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 IxRS 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 Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den IxRS Stratifizierungsfaktoren, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berichtet.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des EQ-5D VAS fand zum IA3 am 28.08.2020 statt.

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, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu den drei vorliegenden Datenschnitten IA1 am 06.12.20218, IA2 am 15.11.2019 und IA3 am 28.08.2020 statt.

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab und Sunitinib-Monotherapie) der Studie 307 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62,3 Jahre im Kombinationstherapiearm und 60,8 Jahre im Sunitinib-Arm. Der Anteil männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte im Kombinationsarm 71,8 % und im Sunitinib-Arm 77 % aller Patienten aus. 55,8 % der Patienten im Kombinationsarm bzw. 55,7 % der Patienten im Sunitinib-Arm kamen aus Westeuropa oder Nordamerika.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die Risikoscores (MSKCC-Risikoscore und IMDC-Risikoscore) war in beiden Gruppen vergleichbar. Der MSKCC-Risikoscore in der Ausprägung „Günstig“ betrug im Kombinationsarm 27 % und im Sunitinib-Arm 27,2 %, in der Ausprägung „Intermediär“ 63,9 % im Kombinationsarm und 63,9 % im Sunitinib-Arm und in der Ausprägung „Ungünstig“ 9 % im Kombinationsarm und 9 % im Sunitinib-Arm. Auch der IMDC-Risikoscore war in den drei Ausprägungen „Günstig“, „Intermediär“ und „Ungünstig“ in beiden Armen vergleichbar. In der Ausprägung „Günstig“ betrug der Score im Kombinationsarm 31 % und im Sunitinib-Arm 34,7 %, in der Ausprägung „Intermediär“ betrug er 59,2 % im Kombinationsarm und 53,8 % im Sunitinib-Arm und in der Ausprägung „Ungünstig“ waren es 9,3 % im Kombinationsarm und 10,4 % im Sunitinib-Arm.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-151).

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 307 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 73,6 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Von den 181 Studienzentren waren 41 in Nordamerika und 93 in Europa lokalisiert. Insgesamt tragen damit

597 (55,8 %) Patienten aus Westeuropa und Nordamerika den größeren Teil zur gesamten Studienpopulation bei. Auch die Patienten aus nordamerikanischen Zentren werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich somit auch in der Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen der deutschen (LLP Onkologie 2020) und der europäischen (Escudier 2019; Ljungberg 2020) bzw. der internationalen Leitlinien wider (Motzer 2020).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe mit fortgeschrittenem RCC, 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 beim RCC bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 307 liegt bei 61,7 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 Patienten gilt. Bezüglich der UE finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, sodass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Des Weiteren entspricht die Intervention in Studie 307 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 Kisplyx® eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai GmbH 2021).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 307 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt die Studie in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Studiendesign

Bei der KEYNOTE 426 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Primäre Ziele der Studie waren zum einen, zu untersuchen, ob die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib das Fortschreiten der Krebserkrankung per RECIST 1.1 untersucht durch BICR hinauszögert und zum anderen, das Gesamtüberleben zwischen den zwei Behandlungsarmen zu vergleichen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zu 24 Monate oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Erreichen der maximalen Behandlungsdauer oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten, die entweder 24 Monate Behandlung oder ein vollständiges Ansprechen nach mindestens zwei Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden („second course phase"). Dies betraf zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) keinen Patienten. In der gesamten Studienpopulation brachen 216 Patienten (50,3 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 280 Patienten (65,9 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Für die beiden Teilpopulationen a) und b) ergibt sich folgendes Bild: bei den Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) brachen 178 Patienten (47,6 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 232 Patienten (62,2 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Bei den Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) brachen 38 Patienten (69,1 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 48 Patienten (92,3 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation in der Gesamtpopulation sowie in den Teilpopulationen a) und b) waren Krankheitsprogression, unerwünschte Ereignisse, Widerruf der Einwilligung, klinische Progression, komplettes Ansprechen und Entscheidung des Prüfarztes. In der vorliegenden Studie war gemäß Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over") zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 426 861 Patienten randomisiert, davon 432 Patienten in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) und 429 Patienten in den Vergleichsarm (Sunitinib). Von den 432 Patienten im Interventionsarm erhielten 429 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Im Vergleichsarm waren 425 Patienten in der ASaT-Population.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) und Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt).

Das mittlere Alter der Patienten war 61,2 Jahre im Interventionsarm und 60,8 Jahre im Vergleichsarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (weiblich: 28,7 % im Interventionsarm und 25,4 % im Vergleichsarm; männlich: 71,3 % im Interventionsarm und 74,6 % im Vergleichsarm). Auch in Bezug auf die Region waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten befanden sich im Interventionsarm zu 24,5 % in Westeuropa, 24,1 % in Nordamerika und 51,4 % im Rest der Welt, im Vergleichsarm zu 24,2 % in Westeuropa, 24,0 % in Nordamerika und 51,7 % im Rest der Welt. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe 79,4 % im Interventionsarm und 79,5 % im Vergleichsarm. Auch in Bezug auf die IMDC Risikogruppe 1 waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (im Interventionsarm hatten 31,9 % eine günstige Prognose, 55,1 % eine intermediäre Prognose

und 13,0 % eine ungünstige Prognose; im Vergleichsarm hatten 30,5 % eine günstige Prognose, 57,3 % eine intermediäre Prognose und 12,1 % eine ungünstige Prognose). Für die Aufteilung der IMDC Risikogruppen 2 (günstige oder intermediäre vs. ungünstige Prognose) gemäß den vom G-BA definierten […]. Teilpopulationen a) und b) zeigt sich ein ähnliches Bild (im Interventionsarm hatten 87,0 % eine günstige oder intermediäre Prognose, 13 % eine ungünstige Prognose; im Vergleichsarm hatten 87,9 % eine günstige öder intermediäre Prognose, 12,1 % eine ungünstige Prognose). Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale […].

Für die beiden Teilpopulationen a) und b) ergibt sich ein konsistentes Bild. Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und auch bei der Teilpopulation a), bzw. b) im Vergleich zur Gesamtpopulation sind aufgrund der Stratifizierung nach IMDC Risikogruppe keine großen Abweichungen zu erkennen […].

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

[…]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.“

Unterschiede Studie 307 und KEYNOTE 426

Die Charakteristika der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-15 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und offen, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention auf den Erkrankungsverlauf bei fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten in der Erstlinientherapie.

Wie in Tabelle 4-15 ausführlich dargestellt, sind die Behandlungsarme Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib der Studie 307 und die Behandlungsarme Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib der KEYNOTE 426 hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien 307 und KEYNOTE 426 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden beide Studien in westlichen Industrieländern in Westeuropa und Nordamerika mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und der überwiegende Teil der Studienpopulation zählt zur ethnischen Gruppe „Weiße“ (Tabelle 4-15).

Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Eisai GmbH 2021).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 307	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 426[a]	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 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 verdeckt über ein IxRS 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 17,0 Monaten im Interventionsarm und bei 7,8 Monaten im Kontrollarm. Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer betrug 25,4 Monate im Interventionsarm und 24,0 Monate im Kontrollarm.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotenzial in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 426 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 426 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 426 auf Studienebene als niedrig eingestuft.“

Die mediane Behandlungsdauer (Datenschnitt 02.01.2019) lag bei 14,03 Monaten im Interventionsarm und bei 10,42 Monaten im Kontrollarm (IQWiG 2021a). Konkrete Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer auf Studienebene sowie Angaben zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor.

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 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
	OS	PFS ORR FKSI-DRS EORTC QLQ-C30 – Symptomatik EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 – Funktion / Globaler Gesundheitsstatus	UE Schweres UE[a] SUE UE, das zum Therapieabbruch führte
Studie 307	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 426	ja	ja	ja	ja

a: Definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale

4.3.2.1.3.1 Mortalität – 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.**

4.3.2.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

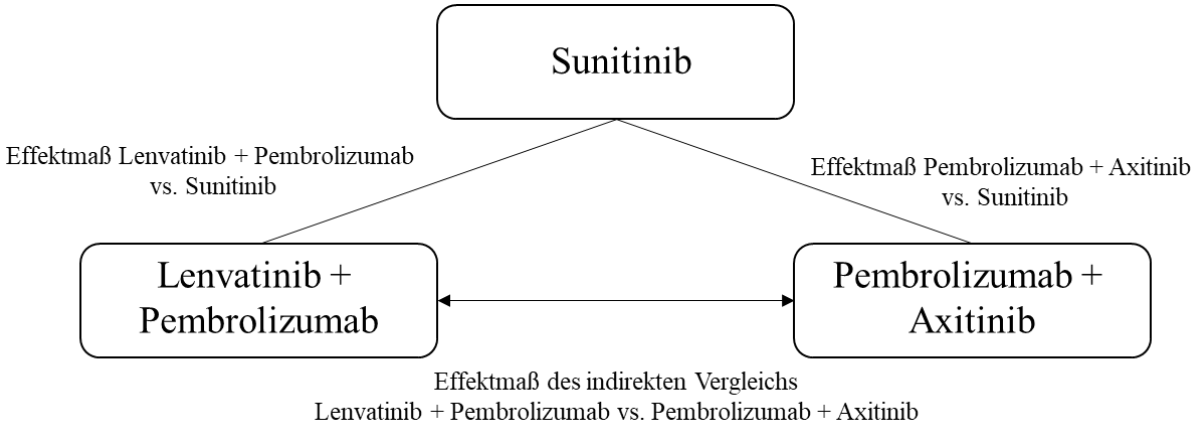

Abbildung 4-167: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-155: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten, Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen oder 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. Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI. 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 letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
KEYNOTE 426	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02. Januar 2019 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der zweite (02.01.2019) und dritte Datenschnitt (06.01.2020) - verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	

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 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-156).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts OS betrug 24,9 Monate im Interventionsarm und 21,5 Monate im Kontrollarm.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. In der Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (A19-99) beschreibt das IQWiG das Verzerrungspotential des Endpunkts OS wie folgt:

„Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.“ (IQWiG 2020b)

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts OS (Datenschnitt 02.01.2019) betrug 17,23 Monate im Interventionsarm und 15,51 Monate im Kontrollarm. Konkrete Angaben zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor (IQWiG 2021a).

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS	355	80	357	101	0,66 [0,49; 0,88]
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS	110	14	124	15	1,15 [0,55; 2,40]
HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS	243	66	229	85	0,58 [0,42; 0,80]
HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Eisai Inc. 2021a					

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS (Datenschnitt: 02.01.2019)	432	84	429	122	0,59 [0,45; 0,78]
OS (Datenschnitt 06.01.2020)	432	142	429	178	0,68 [0,55; 0,85]
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020					

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS (Datenschnitt: 02.01.2019)	138	13	131	12	0,94 [0,43; 2,07]
OS (Datenschnitt 06.01.2020)	138	26	131	24	1,06 [0,60; 1,86]
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020					

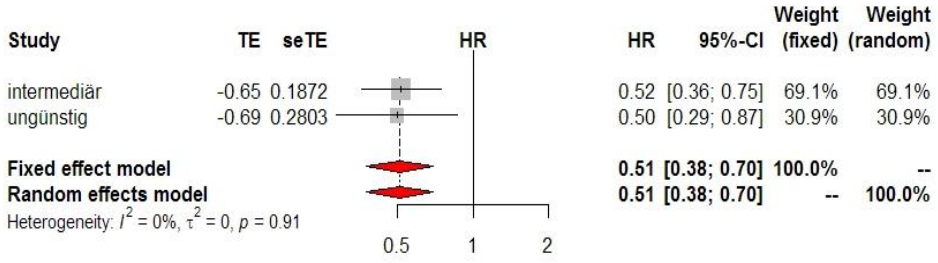

Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 45 / 238, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 78 / 246) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 26 / 56, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 32 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) (Datenschnitt: 02.01.2019)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; seTE: Standard Error of Treatment Effect; TE: Treatment Effect

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b) (Datenschnitt: 06.01.2020)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
OS (Datenschnitt 06.01.2020)	294	116	298	154	0,63 [0,50; 0,81]
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Powles 2020					

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-163: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
OS[a]	0,66 [0,49; 0,88]	0,59 [0,45; 0,78]	1,12 [0,75; 1,67]
OS[b]	0,66 [0,49; 0,88]	0,68 [0,55; 0,85]	0,97 [0,67; 1,40]
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)			

Tabelle 4-164: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
OS[a]	1,15 [0,55; 2,40]	0,94 [0,43; 2,07]	1,22 [0,42; 3,59]
OS[b]	1,15 [0,55; 2,40]	1,06 [0,60; 1,86]	1,08 [0,43; 2,75]
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)			

Tabelle 4-165: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
OS[b]	0,58 [0,42; 0,80]	0,51 [0,38; 0,70][a]	1,13 [0,72; 1,76]
OS[c]	0,58 [0,42; 0,80]	0,63 [0,50; 0,81]	0,92 [0,62; 1,38]
a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 c: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)			

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-166: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Lenvatinib + Pembrolizumab**	**Pembrolizumab +Axitinib**	**Sunitinib**
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

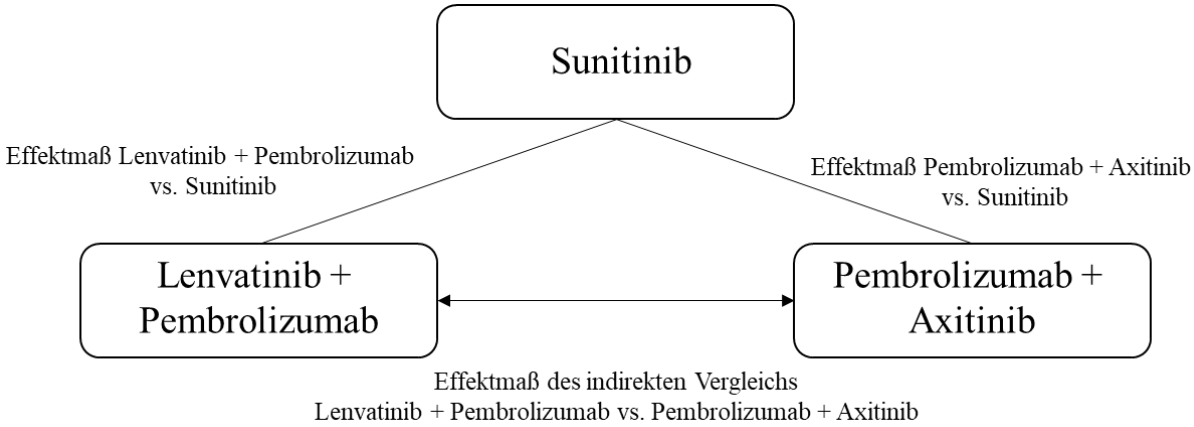

Abbildung 4-169: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-167: Operationalisierung des Endpunkts PFS (IIR)

Studie	Operationalisierung
Studie 307	PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST-Kriterien v. 1.1 definierte Krankheitsprogression beobachtet wurde, ohne dass mehr als eine adäquate radiologische Beurteilung fehlt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR). Dargestellt wurden das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI. 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 letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt. Ergänzend wurden die im CSR berichteten Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu stützen.

KEYNOTE 426	PFS, im Folgenden nur noch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet, ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat oder nach dem Wechsel auf eine Folgetherapie auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den zwei fehlenden Krankheitsbewertungen bzw. vor dem Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod) und auf eine Folgetherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Falls das Fortschreiten der Krebserkrankung zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Für die Auswertungen wurde der zweite (02.01.2019) und dritte Datenschnitt (06.01.2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Endpunkt OS beschrieben – 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 Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-168).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts PFS (IIR) betrug 14,8 Monate im Interventionsarm und 6,5 Monate im Kontrollarm.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen für das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS keine Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019).

Konkrete Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts PFS (IIR) liegen nicht vor (IQWiG 2021a).

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)	355	180	357	232	0,41 [0,33; 0,50]
HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)	110	47	124	71	0,42 [0,28; 0,61]
HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)	243	131	229	159	0,38 [0,30; 0,48]
HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben) Eisai Inc. 2021a					

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR) (Datenschnitt 02.01.2019)	432	207	429	232	0,69 [0,57; 0,83]
PFS (IIR) (Datenschnitt 06.01.2020)	432	264	429	281	0,71 [0,57; 0,84]

HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung);
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;
PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR) (Datenschnitt 06.01.2020)[a]	138	77	131	75	0,79 [0,57; 1,09]

a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 liegen für Teilpopulation a) nicht vor.

HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung);
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;
PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

Powles 2020

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR) (Datenschnitt 06.01.2020)[a]	294	187	298	206	0,69 [0,56; 0,84]

a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 liegen für Teilpopulation b) nicht vor.
HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung);
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;
PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
Powles 2020

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-175: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)[a]	0,41 [0,33; 0,50]	0,69 [0,57; 0,83]	0,59 [0,45; 0,79]
PFS (IIR)[b]	0,41 [0,33; 0,50]	0,71 [0,57; 0,84]	0,58 [0,44; 0,75]
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020 HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)			

Tabelle 4-176: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)[a]	0,42 [0,28; 0,61]	0,79 [0,57; 1,09]	0,53 [0,32; 0,88]
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020; Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 liegen für Teilpopulation a) nicht vor. HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)			

Tabelle 4-177: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
PFS (IIR)[a]	0,38 [0,30; 0,48]	0,69 [0,56; 0,84]	0,55 [0,40; 0,75]
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020; Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019 liegen für Teilpopulation b) nicht vor. HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)			

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PFS (IIR) zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation (Datenschnitt 02.01.2019 KEYNOTE 426: HR 0,59; 95 % KI [0,45; 0,79];

Datenschnitt 06.01.2020 KEYNOTE 426: HR 0,58; 95 % KI [0,44; 0,75]), der Teilpopulation a) (Datenschnitt 06.01.2020 KEYNOTE 426: HR 0,53; 95 % KI [0,32; 0,88]) und der Teilpopulation b) (Datenschnitt 06.01.2020 KEYNOTE 426: HR 0,55; 95 % KI [0,40; 0,75]) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse werden ergänzend die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR dargestellt.

Ergebnisse der Studie 307

Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem CR oder einem PR als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch IIR gemäß RECIST v. 1.1 zum Datenschnitt 28.08.2020. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR (IIR) aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**RR [95%-KI]**
ORR (IIR)	355	252	357	129	1,97 [1,69; 2,29]

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); RR: Relatives Risiko

Eisai Inc. 2021a

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR (IIR) aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**RR [95%-KI]**
ORR (IIR) (Datenschnitt 02.01.2019)	432	259	429	165	1,56 [1,36; 1,80]
ORR (IIR) (Datenschnitt 06.01.2020)	432	260	429	171	1,51 [1,31; 1,74]
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); RR: Relatives Risiko MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020					

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-180: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ORR (IIR) der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	RR [95%-KI]	**RR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
ORR (IIR)[a]	1,97 [1,69; 2,29]	1,56 [1,36; 1,80]	1,26 [1,03; 1,55]
ORR (IIR)[b]	1,97 [1,69; 2,29]	1,51 [1,31; 1,74]	1,30 [1,06; 1,61]

a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019
b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); RR: Risk Ratio (relatives Risiko)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ORR (IIR) zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Datenschnitt 02.01.2019 KEYNOTE 426: RR 1,26; 95 % KI [1,03; 1,55]; Datenschnitt 06.01.2020 KEYNOTE 426: RR 1,30; 95 % KI [1,06; 1,61]).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ORR (IIR) hinsichtlich der Teilpopulation a) und Teilpopulation b) können nicht dargestellt werden, da diese Analysen im Rahmen der KEYNOTE 426 nicht durchgeführt wurden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS (IIR) und den Endpunkt ORR (IIR) auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2.2 Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

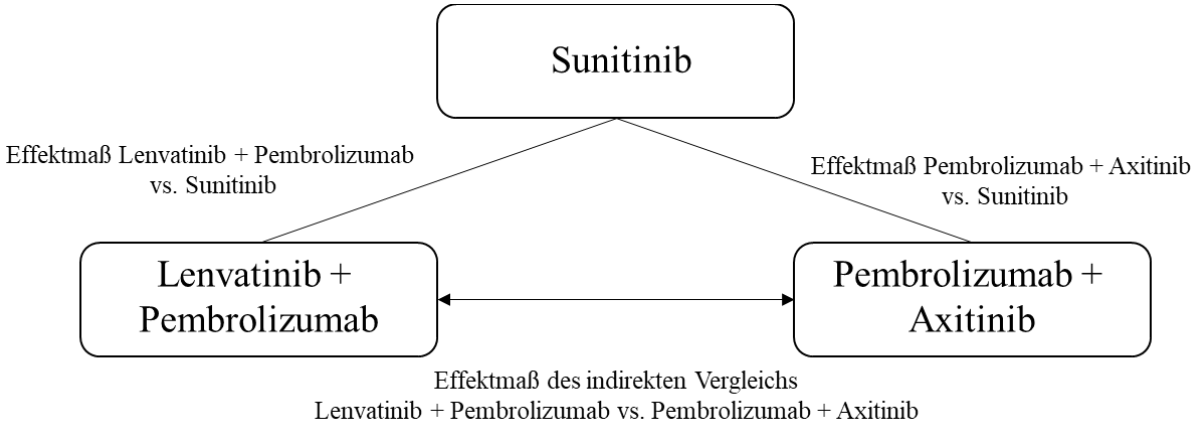

Abbildung 4-170: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-182: Operationalisierung des Endpunkts FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Der FKSI-DRS ist ein patientenbasierter Fragebogen, der als Bestandteil des FKSI-19 spezifische, mit Nierenkrebs assoziierte Symptome anhand von neun Items erfasst: • Energielosigkeit • Schmerzen • Gewichtsverlust • Knochenschmerzen • Fatigue • Kurzatmigkeit • Husten • Fieber

	• Hämaturie Der Patient bewertet jedes Item mit Hilfe einer fünfstufigen Likertskala von 0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich oder 4=sehr. Der Gesamtscore liegt zwischen 0 (höchste Symptombelastung) und 36 (niedrigste Symptombelastung). Eine Veränderung um 6 Punkte (> 15 % der Gesamtskala) gegenüber Baseline wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline. Dazu wurde der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
KEYNOTE 426	Der FKSI-DRS umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15 Fragebogens sind: Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Zur Beantwortung der Fragen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 0), „etwas“ (= 1), „mäßig“ (= 2), „ziemlich“ (= 3) und „sehr“ (= 4) zur Verfügung. Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung, und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Die Änderung der Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für den FKSI-DRS. Der FKSI-DRS-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt. Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02.01.2019) verwendet. Daten zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.
FAS: Full Analysis Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measures; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

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 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FKSI-DRS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-DRS ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. 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 FKSI-DRS als hoch eingestuft (Tabelle 4-183.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts FKSI-DRS betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 Monate im Kontrollarm.

Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts FKSI-DRS in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS […]:

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen […], die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.“

Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts FKSI-DRS liegen nicht vor (IQWiG 2021a).

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	330	-0,58 (0,23)	317	-0,73 (0,25)	0,15 [-0,41; 0,71]
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	104	-1,68 (0,35)	110	-1,33 (0,35)	-0,35 [-1,29; 0,58]

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	225	-0,26 (0,31)	204	-0,51 (0,35)	0,24 [-0,45; 0,93]

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	428	-1,2 (0,17)	423	-1,2 (0,18)	0,00 [-0,40; 0,40]
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) MSD Sharp & Dohme GmbH 2019					

Tabelle 4-188: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	137	-1,8 (0,37)	129	-1,4 (0,36)	-0,42 [-1,05; 0,22]
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) MSD Sharp & Dohme GmbH 2019					

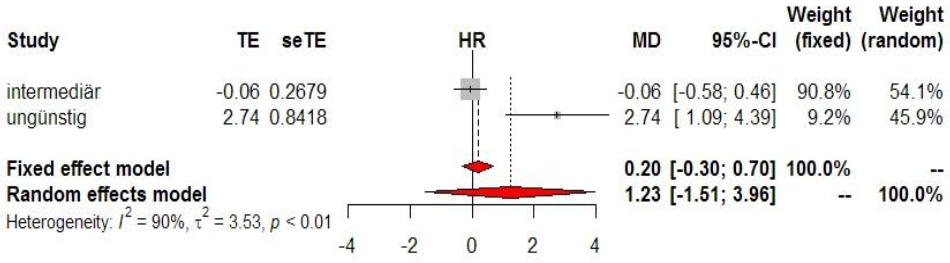

Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b).
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment Effect; TE: Treatment Effect

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-189: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	0,15 [-0,41; 0,71]	0,00 [-0,40; 0,40]	0,15 [-0,54; 0,84]
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Tabelle 4-190: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	-0,35 [-1,29; 0,58]	-0,42 [-1,05; 0,22]	0,07 [-1,06; 1,20]
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Tabelle 4-191: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI][a]**	**MWD [95%-KI]**
FKSI-DRS Gesamtscore	0,24 [-0,45; 0,93]	0,20 [-0,30; 0,70]	0,04 [-0,81; 0,89]
a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt FKSI-DRS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2.3 European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

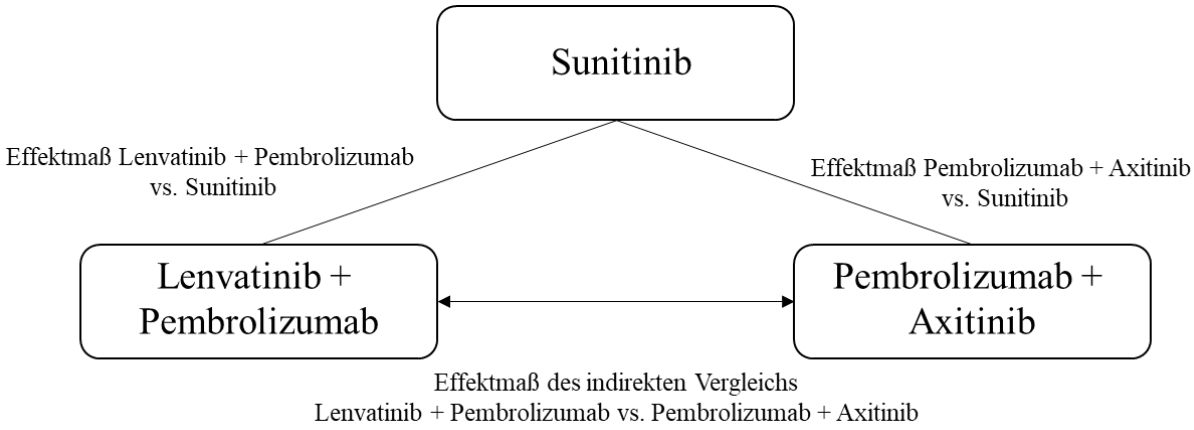

Abbildung 4-172: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Studie	Operationalisierung
Studie 307	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: Symptomskalen (7 Fragen) • Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) • Schmerz (Fragen 9, 19) • Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) • Atemnot (Frage 8) • Insomnie (Frage 11) • Appetitverlust (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline. Dazu wurde der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
KEYNOTE 426	Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

	Die Änderung der Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt. Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02.01.2019) verwendet. Daten zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measures; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

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 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 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 aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – Symptomatik als hoch eingestuft (Tabelle 4-194).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 Monate im Kontrollarm.

Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 dargestellt.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS […]:

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.

- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen

- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen […], die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.“

Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Symptomatik liegen nicht vor (IQWiG 2021a).

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-195: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	329	4,66 (1,09)	320	7,47 (1,19)	-2,81 [-5,49; -0,12]
Schmerz	330	4,67 (1,02)	320	5,68 (1,15)	-1,01 [-3,56; 1,54]
Übelkeit und Erbrechen	329	4,00 (0,67)	320	5,51 (0,74)	-1,51 [-3,12; 0,09]
Atemnot	329	1,10 (1,03)	319	3,87 (1,14)	-2,78 [-5,35; -0,21]
Insomnie	328	-1,79 (1,11)	320	-1,07 (1,23)	-0,72 [-3,46; 2,02]
Appetitverlust	329	7,58 (1,16)	320	7,33 (1,28)	0,25 [-2,54; 3,05]
Obstipation	329	-0,36 (0,79)	320	1,74 (0,88)	-2,10 [-4,01; -0,19]
Diarrhoe	329	10,56 (1,01)	320	9,37 (1,14)	1,19 [-1,35; 3,72]
Finanzielle Probleme	330	2,91 (1,27)	319	2,70 (1,38)	0,21 [-3,08; 3,51]
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	103	10,11 (1,65)	110	11,26 (1,66)	-1,16 [-5,52; 3,21]
Schmerz	103	8,64 (1,61)	110	7,07 (1,64)	1,57 [-2,73, 5,87]
Übelkeit und Erbrechen	103	5,07 (1,05)	110	5,51 (1,07)	-0,44 [-3,24; 2,35]

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Atemnot	103	2,17 (1,56)	109	7,25 (1,56)	-5,09 [-9,20; -0,97]
Insomnie	103	0,89 (1,65)	110	-0,17 (1,66)	1,07 [-3,30; 5,44]
Appetitverlust	103	11,82 (1,83)	110	9,84 (1,84)	1,98 [-2,85; 6,81]
Obstipation	103	0,64 (1,17)	110	3,93 (1,18)	-3,29 [-6,39; -0,20]
Diarrhoe	103	12,00 (1,76)	110	8,14 (1,79)	3,87 [-0,86; 8,59]
Finanzielle Probleme	103	5,26 (1,78)	110	-0,31 (1,80)	5,56 [0,69; 10,44]
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) Eisai Inc. 2021a					

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	225	2,53 (1,52)	207	5,60 (1,68)	-3,07 [-6,44; 0,31]
Schmerz	226	3,45 (1,41)	207	4,80 (1,6)	-1,35 [-4,54; 1,83]
Übelkeit und Erbrechen	225	4,08 (0,91)	207	5,77 (1,01)	-1,68 [-3,61; 0,25]
Atemnot	225	0,84 (1,47)	207	2,25 (1,64)	-1,40 [-4,72; 1,91]
Insomnie	224	-2,03 (1,6)	207	-0,60 (1,77)	-1,43 [-4,92; 2,06]
Appetitverlust	225	5,98 (1,6)	207	6,01 (1,78)	-0,03 [-3,47; 3,41]
Obstipation	225	-0,75 (1,14)	207	0,37 (1,27)	-1,12 [-3,56; 1,31]
Diarrhoe	225	10,34 (1,32)	207	10,39 (1,53)	-0,04 [-3,08; 2,99]
Finanzielle Probleme	226	1,80 (1,86)	206	4,71 (2,04)	-2,91 [-7,27; 1,46]
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler) Eisai Inc. 2021a					

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	428	8,9 (0,87)	423	9,1 (0,90)	-0,24 [-2,28; 1,80]
Schmerz	428	2,7 (0,87)	423	3,4 (0,91)	-0,67 [-2,73; 1,39]
Übelkeit und Erbrechen	428	4,2 (0,50)	423	6,6 (0,51)	-2,36 [-3,52; -1,20]
Atemnot	428	5,1 (0,90)	423	7,6 (0,92)	-2,49 [-4,61; -0,37]
Insomnie	428	0,0 (0,86)	423	1,7 (0,89)	-1,71 [-3,74; 0,32]
Appetitverlust	428	9,1 (1,00)	423	11,9 (1,04)	-2,82 [-5,16; -0,47]
Obstipation	428	1,4 (0,78)	423	2,0 (0,80)	-0,56 [-2,39; 1,27]
Diarrhoe	428	13,4 (0,88)	423	12,5 (0,91)	0,91 [-1,16; 2,97]
Finanzielle Probleme	428	2,2 (0,99)	423	3,2 (1,02)	-1,05 [-3,41; 1,31]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt[a]	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	137	14,3 (1,99)	129	10,9 (1,91)	3,40 [-0,01; 6,81]
Schmerz	137	4,3 (1,96)	129	4,5 (1,89)	-0,18 [-3,54; 3,18]
Übelkeit und Erbrechen	137	3,4 (1,04)	129	4,9 (1,01)	-1,51 [-3,28; 0,27]
Atemnot	137	8,0 (2,17)	129	7,7 (2,08)	0,34 [-3,38; 4,06]

Endpunkt[a]	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Insomnie	137	-1,0 (2,00)	129	1,2 (1,93)	-2,18 [-5,61; 1,25]
Appetitverlust	137	9,9 (2,22)	129	10,0 (2,15)	-0,15 [-3,95; 3,66]
Obstipation	137	1,7 (1,76)	129	1,5 (1,70)	0,15 [-2,86; 3,16]
Diarrhoe	137	13,2 (2,28)	129	11,2 (2,21)	1,93 [-1,97; 5,83]

a: Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Einzelfrage „Finanzielle Probleme“ können nicht dargestellt werden, da diese Analysen im Rahmen der KEYNOTE 426 nicht unterteilt nach IMDC-Risikoscore durchgeführt wurden.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

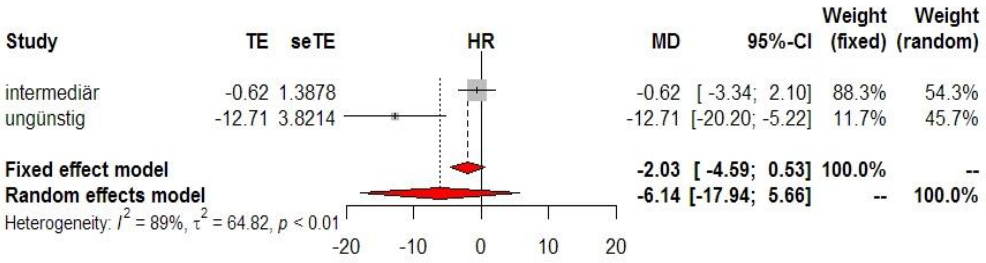

Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

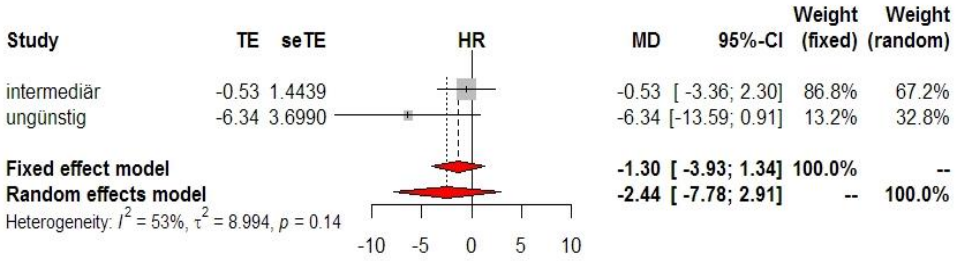

Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

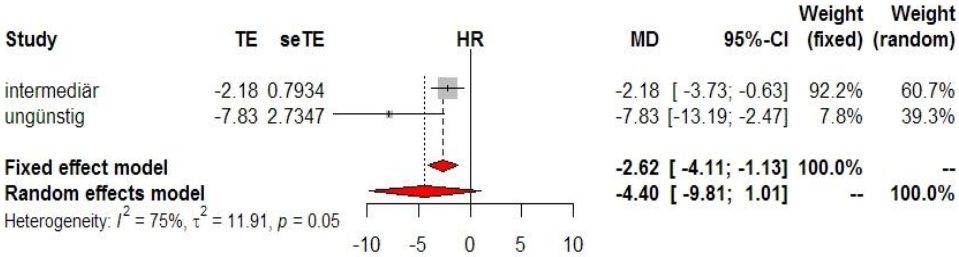

Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

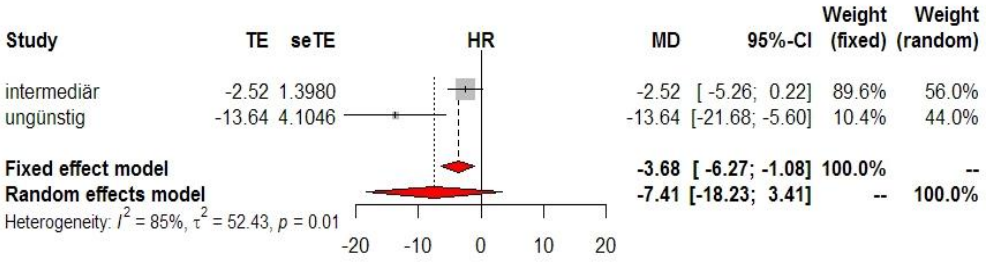

Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' und 'Ungünstig' der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

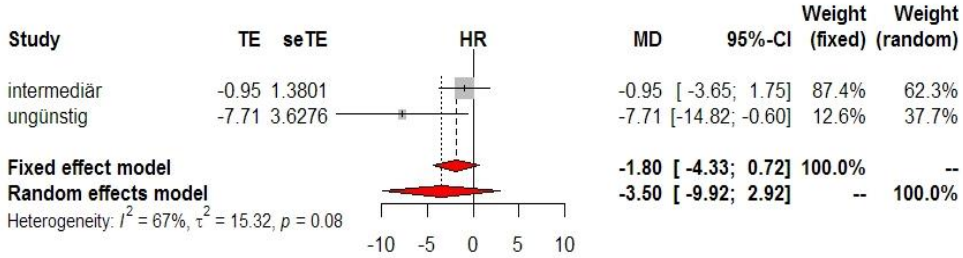

Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

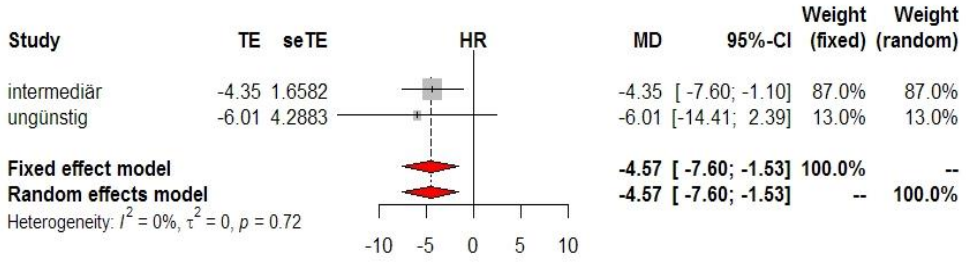

Abbildung 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

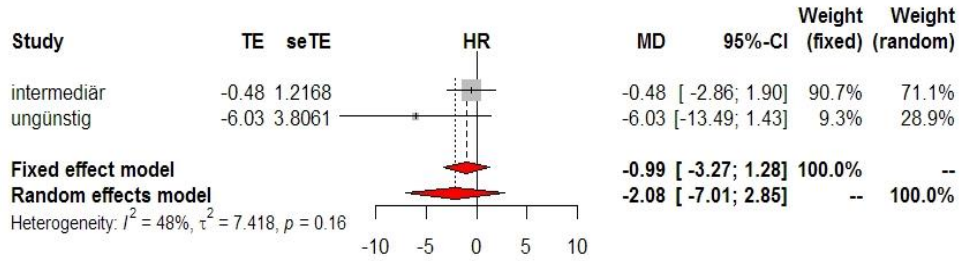

Abbildung 4-179: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

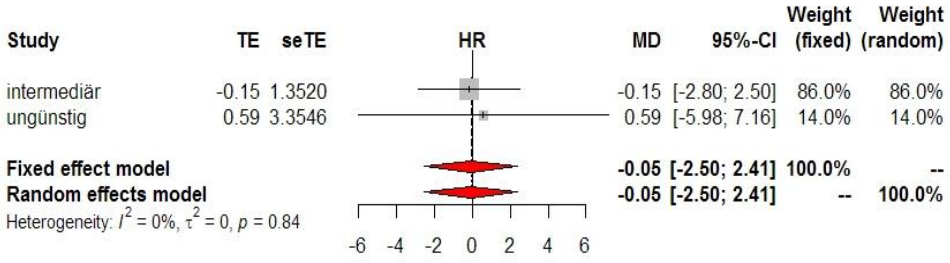

Abbildung 4-180: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-200: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	-2,81 [-5,49; -0,12]	-0,24 [-2,28; 1,80]	-2,57 [-5,94; 0,80]
Schmerz	-1,01 [-3,56; 1,54]	-0,67 [-2,73; 1,39]	-0,34 [-3,62; 2,94]
Übelkeit und Erbrechen	-1,51 [-3,12; 0,09]	-2,36 [-3,52; -1,20]	0,85 [-1,13; 2,83]
Atemnot	-2,78 [-5,35; -0,21]	-2,49 [-4,61; -0,37]	-0,29 [-3,62; 3,04]
Insomnie	-0,72 [-3,46; 2,02]	-1,71 [-3,74; 0,32]	0,99 [-2,42; 4,40]
Appetitverlust	0,25 [-2,54; 3,05]	-2,82 [-5,16; -0,47]	3,07 [-0,58; 6,72]
Obstipation	-2,10 [-4,01; -0,19]	-0,56 [-2,39; 1,27]	-1,54 [-4,19; 1,11]
Diarrhoe	1,19 [-1,35; 3,72]	0,91 [-1,16; 2,97]	0,28 [-2,99; 3,55]
Finanzielle Probleme	0,21 [-3,08; 3,51]	-1,05 [-3,41; 1,31]	1,26 [-2,79; 5,31]
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Tabelle 4-201: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt[a]	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	-1,16 [-5,52; 3,21]	3,40 [-0,01; 6,81]	-4,56 [-10,10; 0,98]
Schmerz	1,57 [-2,73, 5,87]	-0,18 [-3,54; 3,18]	1,75 [-3,71; 7,21]
Übelkeit und Erbrechen	-0,44 [-3,24; 2,35]	-1,51 [-3,28; 0,27]	1,07 [-2,24; 4,38]
Atemnot	-5,09 [-9,20; -0,97]	0,34 [-3,38; 4,06]	-5,43 [-10,98; 0,12]
Insomnie	1,07 [-3,30; 5,44]	-2,18 [-5,61; 1,25]	3,25 [-2,31; 8,81]
Appetitverlust	1,98 [-2,85; 6,81]	-0,15 [-3,95; 3,66]	2,13 [-4,02; 8,28]
Obstipation	-3,29 [-6,39; -0,20]	0,15 [-2,86; 3,16]	-3,44 [-7,76; 0,88]
Diarrhoe	3,87 [-0,86; 8,59]	1,93 [-1,97; 5,83]	1,94 [-4,19; 8,07]

a: Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Einzelfrage „Finanzielle Probleme“ können nicht dargestellt werden, da diese Analysen im Rahmen der KEYNOTE 426 nicht unterteilt nach IMDC-Risikoscore durchgeführt wurden.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz

Tabelle 4-202: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt[b]	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI][a]**	**MWD [95%-KI]**
Erschöpfung / Fatigue	-3,07 [-6,44; 0,31]	-2,03 [-4,59; 0,53]	-1,04 [-5,28; 3,19]
Schmerz	-1,35 [-4,54; 1,83]	-1,30 [-3,93; 1,34]	-0,05 [-4,19; 4,08]
Übelkeit und Erbrechen	-1,68 [-3,61; 0,25]	-2,62 [-4,11; -1,13]	0,94 [-1,50; 3,38]
Atemnot	-1,40 [-4,72; 1,91]	-3,68 [-6,27; -1,08]	2,28 [-1,93; 6,48]
Insomnie	-1,43 [-4,92; 2,06]	-1,80 [-4,33; 0,72]	0,37 [-3,93; 4,68]
Appetitverlust	-0,03 [-3,47; 3,41]	-4,57 [-7,60; -1,53]	4,54 [-0,05; 9,12]
Obstipation	-1,12 [-3,56; 1,31]	-0,99 [-3,27; 1,28]	-0,13 [-3,46; 3,20]
Diarrhoe	-0,04 [-3,08; 2,99]	-0,05 [-2,50; 2,41]	0,01 [-3,90; 3,91]

a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten

b: Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Einzelfrage „Finanzielle Probleme“ können nicht dargestellt werden, da diese Analysen im Rahmen der KEYNOTE 426 nicht nach IMDC-Risikoscore durchgeführt wurden.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2.4 European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

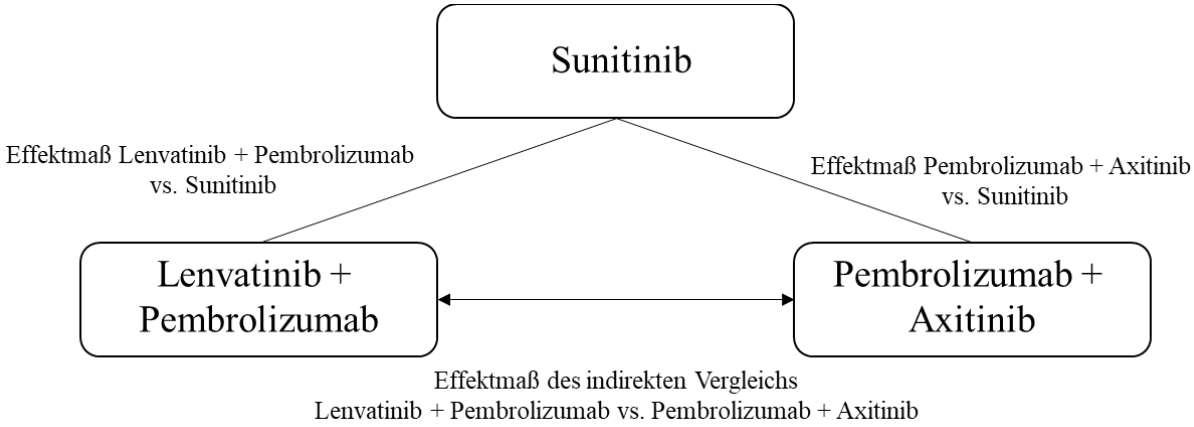

Abbildung 4-181: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-204: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Der EQ-5D wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt. Die fünf Dimensionen (jeweils ein Item) sind folgende: • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit

	Für jede Dimension gibt es die Antwortmöglichkeiten „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Aus den Antworten lassen sich 243 (3^5) unterschiedliche Gesundheitszustände erfassen. Über die VAS des EQ-5D ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 15 mm (15 % der Gesamtskala) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline. Dazu wurde der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
KEYNOTE 426	Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off-Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die Änderung der Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für die EQ-5D VAS. Der EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt. Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02.01.2019) verwendet. Daten zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measures; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 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 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 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 aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D VAS vorlag. 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 4-205).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EQ-5D VAS betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 Monate im Kontrollarm.

Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.4 dargestellt.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts EQ-5D VAS in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS […]:

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen […], die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.“

Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EQ-5D VAS liegen nicht vor (IQWiG 2021a)

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	332	-5,25 (0,93)	315	-6,98 (1,02)	1,73 [-0,62; 4;09]

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	104	-7,96 (1,52)	109	-8,57 (1,54)	0,61 [-3,50; 4,72]

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	227	-5,09 (1,24)	203	-6,89 (1,39)	1,80 [-1,09; 4,69]

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

Eisai Inc. 2021a

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	428	-3,5 (0,73)	421	-5,0 (0,74)	1,47 [-0,25; 3,19]

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	137	-4,9 (1,69)	129	-5,8 (1,60)	0,90 [-2,00; 3,81]

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analogue Scale

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

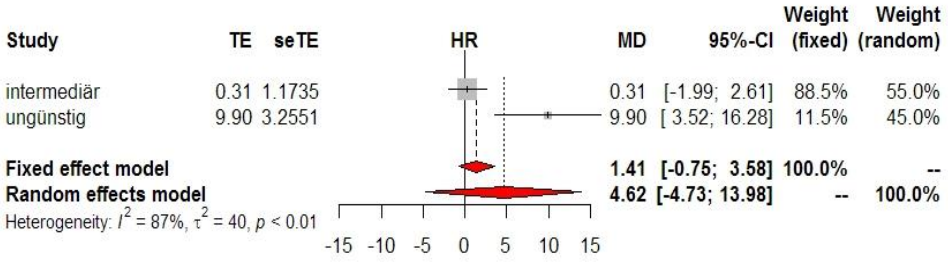

Abbildung 4-182: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 242) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 50) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b).
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment effect

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-211: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	1,73 [-0,62; 4;09]	1,47 [-0,25; 3,19]	0,26 [-2,66; 3,18]
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale			

Tabelle 4-212: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	0,61 [-3,50; 4,72]	0,90 [-2,00; 3,81]	-0,29 [-5,32; 4,74]
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale			

Tabelle 4-213: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI][a]**	**MWD [95%-KI]**
EQ-5D VAS	1,80 [-1,09; 4,69]	1,41 [-0,75; 3,58]	0,39 [-3,22; 4,00]
a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale			

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.3.1 European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

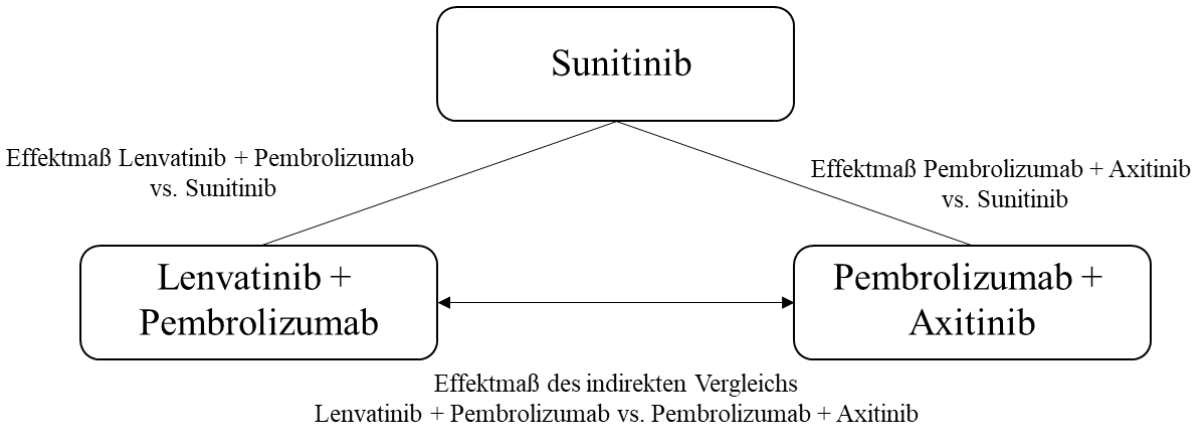

Abbildung 4-183: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Studie	Operationalisierung
Studie 307	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: • Physische Funktion (Fragen 1 – 5) • Rollenfunktion (Fragen 6, 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) • Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) • Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig oder 4=sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als Schwellenwert festgelegt. 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. Nach der Off-Treatment Visite wurden keine weiteren Daten mehr erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Analysen der Veränderung gegenüber Baseline. Dazu wurde der durchschnittliche Behandlungseffekt berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand der LS-Mittelwerte auf Basis des Random Coefficient Mixed Model, welches die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, einen Behandlung×Erhebungszeitpunkt Interaktionsterm, den Baseline-Wert und die zwei Stratifizierungsfaktoren MSKCC-Risikoscore und Region als fixe Effekte und patientenspezifische zufällige Effekte einschließt. Zyklen mit weniger als 10 Patienten in jedem Behandlungsarm wurden ausgeschlossen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt.
KEYNOTE 426	Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Die Änderung der Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt. Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02.01.2019) verwendet. Daten zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measures; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

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 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Die Studie 307 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 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus als hoch eingestuft (Tabelle 4-216).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus betrug 17,3 Monate im Interventionsarm und 8,8 Monate im Kontrollarm.

Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.2.1.3.3.1 dargestellt.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose

(Teilpopulation a)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Die Rücklaufquoten betrugen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS […]:

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.

- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen

- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen […], die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.“

Angaben zur medianen Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus liegen nicht vor (IQWiG 2021a).

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	329	-5,07 (1)	320	-8,09 (1,1)	3,02 [0,46; 5,58]
Rollenfunktion	329	-8,81 (1,33)	320	-11,86 (1,46)	3,05 [-0,23; 6,34]
Emotionale Funktion	330	2,93 (0,89)	320	1,47 (0,97)	1,46 [-0,82; 3,74]
Kognitive Funktion	330	-5,19 (0,9)	320	-4,59 (0,97)	-0,6 [-2,87; 1,66]
Soziale Funktion	330	-7,17 (1,25)	320	-10,09 (1,37)	2,92 [-0,26; 6,11]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	330	-6,29 (0,91)	320	-7,05 (0,99)	0,76 [-1,45; 2,98]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standardfehler Standard Error

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	103	-10,07 (1,5)	110	-10,14 (1,53)	0,06 [-4,01; 4,14]
Rollenfunktion	103	-14,92 (2,01)	110	-13,5 (2,03)	-1,43 [-6,78; 3,92]
Emotionale Funktion	103	0,94 (1,27)	110	1,55 (1,29)	-0,61 [-4,04; 2,81]
Kognitive Funktion	103	-4,25 (1,35)	110	-3,68 (1,35)	-0,56 [-4,16; 3,03]
Soziale Funktion	103	-9,89 (1,85)	110	-9,6 (1,86)	-0,29 [-5,26; 4,67]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	103	-8,98 (1,39)	110	-8,77 (1,39)	-0,21 [-3,86; 3,43]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	225	-3,90 (1,39)	207	-8,14 (1,54)	4,25 [1,01; 7,48]
Rollenfunktion	225	-6,52 (1,89)	207	-11,50 (2,08)	4,98 [0,80; 9,16]
Emotionale Funktion	226	3,68 (1,28)	207	1,08 (1,41)	2,60 [-0,38; 5,57]
Kognitive Funktion	226	-4,35 (1,27)	207	-3,77 (1,39)	-0,58 [-3,48; 2,32]
Soziale Funktion	226	-5,18 (1,76)	207	-9,84 (1,95)	4,66 [0,60; 8,72]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	226	-6,16 (1,28)	207	-6,96 (1,41)	0,80 [-2,01; 3,61]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

Eisai Inc. 2021a

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	428	-4,7 (0,76)	423	-5,6 (0,78)	0,99 [-0,80; 2,78]
Rollenfunktion	428	-9,4 (1,04)	423	-10,7 (1,07)	1,26 [-1,19; 3,72]
Emotionale Funktion	428	1,9 (0,68)	423	0,6 (0,70)	1,34 [-0,28; 2,95]
Kognitive Funktion	428	-3,2 (0,64)	423	-4,1 (0,66)	0,89 [-0,63; 2,41]
Soziale Funktion	428	-5,3 (0,95)	423	-8,1 (0,98)	2,86 [0,62; 5,10]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	428	-5,2 (0,76)	423	-7,2 (0,78)	2,00 [0,21; 3,79]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**LS-Mittelwert (SE)**	**N**	**LS-Mittelwert (SE)**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	137	-9,2 (1,59)	129	-7,1 (1,53)	-2,15 [-4,87; 0,56]
Rollenfunktion	137	-13,4 (2,39)	129	-11,7 (2,30)	-1,69 [-5,81; 2,43]
Emotionale Funktion	137	0,0 (1,56)	129	0,1 (1,50)	-0,15 [-2,83; 2,54]
Kognitive Funktion	137	-2,1 (1,52)	129	-2,3 (1,47)	0,16 [-2,47; 2,78]
Soziale Funktion	137	-6,7 (2,06)	129	-8,1 (1,99)	1,31 [-2,24; 4,87]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	137	-7,7 (1,76)	129	-7,7 (1,69)	0,06 [-3,00; 3,11]

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; SE: Standard Error (Standardfehler)

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

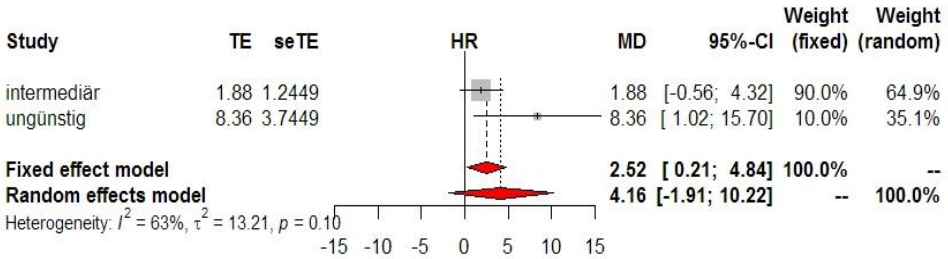

Abbildung 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

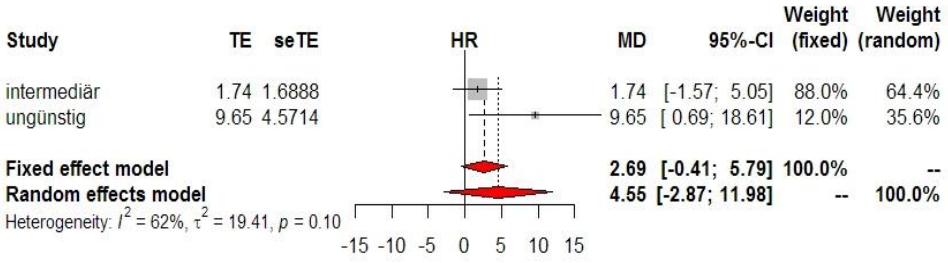

Abbildung 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

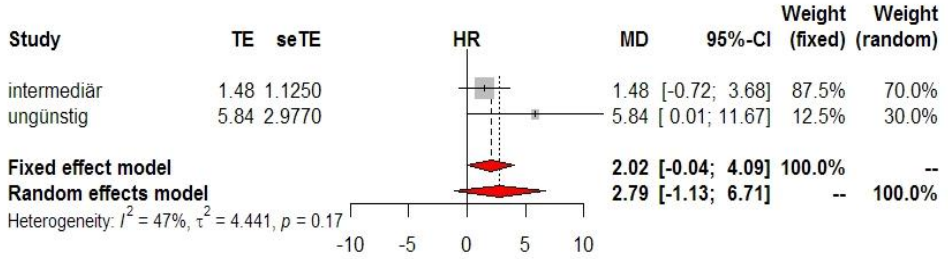

Abbildung 4-186: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

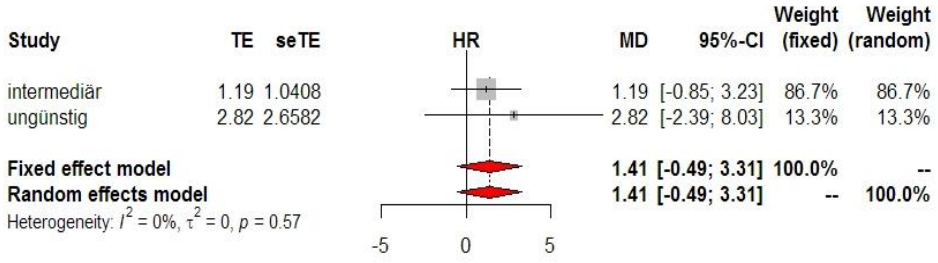

Abbildung 4-187: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

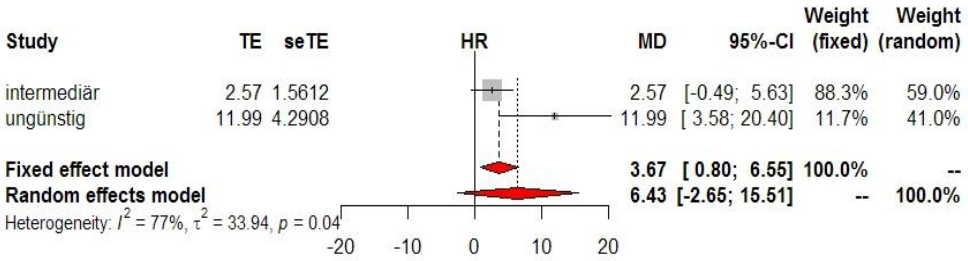

Abbildung 4-188: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

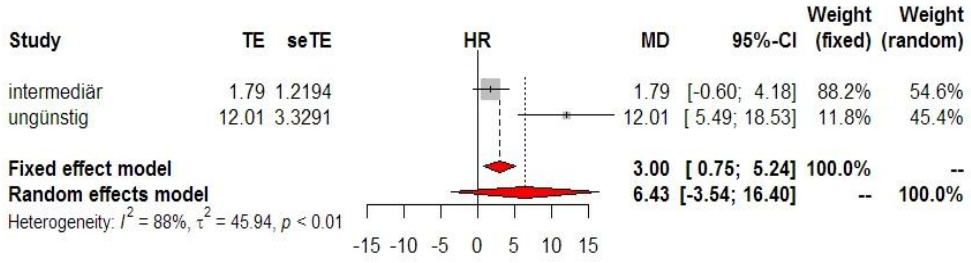

Abbildung 4-189: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 236, Sunitinib: N = 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: N = 55, Sunitinib: N = 51) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertdifferenzen; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Auswertung vorlag; seTE: Standard Error of Treatment effect; TE: Treatment Effect

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-222: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation.

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	3,02 [0,46; 5,58]	0,99 [-0,80; 2,78]	2,03 [-1,09; 5,15]
Rollenfunktion	3,05 [-0,23; 6,34]	1,26 [-1,19; 3,72]	1,79 [-2,31; 5,89]
Emotionale Funktion	1,46 [-0,82; 3,74]	1,34 [-0,28; 2,95]	0,12 [-2,67; 2,91]
Kognitive Funktion	-0,60 [-2,87; 1,66]	0,89 [-0,63; 2,41]	-1,49 [-4,22; 1,24]
Soziale Funktion	2,92 [-0,26; 6,11]	2,86 [0,62; 5,10]	0,06 [-3,83; 3,95]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	0,76 [-1,45; 2,98]	2,00 [0,21; 3,79]	-1,24 [-4,09; 1,61]
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Tabelle 4-223: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI]**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	0,06 [-4,01; 4,14]	-2,15 [-4,87; 0,56]	2,21 [-2,69; 7,11]
Rollenfunktion	-1,43 [-6,78; 3,92]	-1,69 [-5,81; 2,43]	0,26 [-6,49; 7,01]
Emotionale Funktion	-0,61 [-4,04; 2,81]	-0,15 [-2,83; 2,54]	-0,46 [-4,81; 3,89]
Kognitive Funktion	-0,56 [-4,16; 3,03]	0,16 [-2,47; 2,78]	-0,72 [-5,17; 3,73]
Soziale Funktion	-0,29 [-5,26; 4,67]	1,31 [-2,24; 4,87]	-1,60 [-7,71; 4,51]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	-0,21 [-3,86; 3,43]	0,06 [-3,00; 3,11]	-0,27 [-5,03; 4,49]
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Tabelle 4-224: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	MWD [95%-KI]	**MWD [95%-KI][a]**	**MWD [95%-KI]**
Physische Funktion	4,25 [1,01; 7,48]	2,52 [0,21; 4,84]	1,73 [-2,25; 5,70]
Rollenfunktion	4,98 [0,80; 9,16]	2,69 [-0,41; 5,79]	2,29 [-2,92; 7,50]
Emotionale Funktion	2,60 [-0,38; 5,57]	2,02 [-0,04; 4,09]	0,58 [-3,04; 4,20]
Kognitive Funktion	-0,58 [-3,48; 2,32]	1,41 [-0,49; 3,31]	-1,99 [-5,45; 1,48]
Soziale Funktion	4,66 [0,60; 8,72]	3,67 [0,80; 6,55]	0,99 [-3,99; 5,96]
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	0,80 [-2,01; 3,61]	3,00 [0,75; 5,24]	-2,20 [-5,80; 1,40]
a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.4 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-225: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib + Pembrolizumab	Pembrolizumab +Axitinib	Sunitinib
1	Studie 307	●		●
1	KEYNOTE 426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

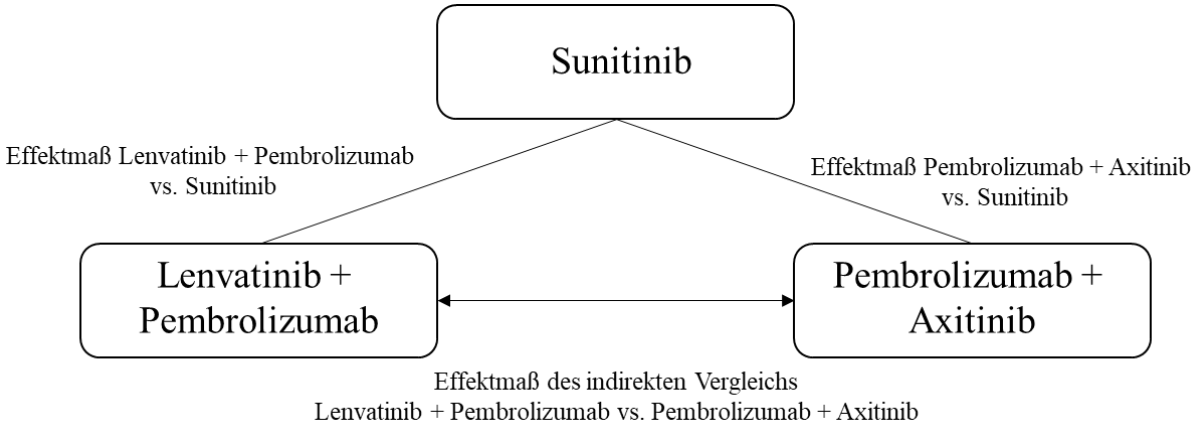

Abbildung 4-190: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

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

Tabelle 4-226: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 307	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 nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 120 Tage oder bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation wenn der Patient eine neue Antikrebstherapie angefangen hat, auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 23.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.03. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte: • UE • Schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3

	• SUE • UE, das zum Therapieabbruch führte Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) erfasst. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis des SAS statt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (IA3, 28.08.2020) dargestellt. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (Time-to-first-Event)-Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.
KEYNOTE 426	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist hierbei definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z.B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis

	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0). Der Begriff „schwer“ wird hierbei verwendet, um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 3-5) zu beschreiben. Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02.01.2019) verwendet. Daten zum Datenschnitt 06.01.2020 liegen nicht vor. Alle Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-227: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Studie 307	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 426[a]	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
a: Diese Angaben entsprechen den Einschätzungen in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 307

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 4-227).

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer lag für UE bei 17,7 Monaten im Kombinationsarm und bei 8,8 Monaten im Kontrollarm. Für SUE waren es 19,3 Monate im Kombinationsarm und 11,3 im Kontrollarm. Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD zuungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

KEYNOTE 426

Für die Studie KEYNOTE 426 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) vor. Der Hersteller beschreibt das Verzerrungspotential des Endpunkts Verträglichkeit in Modul 4 wie folgt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019):

„Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet, somit erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib war mit 14,13 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,49 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,34 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,19 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,03 Monate im Interventionsarm und 10,42 Monate im Vergleichsarm.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 14,42 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,93 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,89 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,81 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose 14,28 Monate im Interventionsarm und 11,27 Monate im Vergleichsarm. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 8,94 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 3,50 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas kürzer im Vergleich zu Sunitinib mit 9,43 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 5,34 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit ungünstiger Prognose 7,95 Monate im Interventionsarm und 2,51 Monate im Vergleichsarm.

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Kaplan-Meier), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.“

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.

Ergebnisse der Studie 307

Tabelle 4-228: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
UE	352	351	340	335	1,10 [0,95; 1,28]
Schweres UE	352	290	340	244	1,08 [0,91; 1,28]
SUE	352	178	340	113	1,32 [1,04; 1,67]
UE, das zum Therapie-abbruch führte	352	131	340	49	2,12 [1,53; 2,95]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der SAS-Population; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-229: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
UE	109	109	117	114	1,12 [0,86; 1,46]
Schweres UE	109	87	117	84	1,12 [0,83; 1,51]
SUE	109	51	117	32	1,59 [1,02; 2,47]
UE, das zum Therapie-abbruch führte	109	44	117	20	2,21 [1,30; 3,75]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der SAS-Population; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Tabelle 4-230: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab**		**Sunitinib**		**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
UE	241	240	220	218	1,07 [0,89; 1,29]
Schweres UE	241	201	220	157	1,04 [0,85; 1,28]
SUE	241	126	220	79	1,19 [0,89; 1,57]
UE, das zum Therapie-abbruch führte	241	87	220	29	2,03 [1,33; 3,10]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der SAS-Population; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eisai Inc. 2021a

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
UE	429	422	425	425	0,92 [0,80; 1,06]
Schweres UE	429	340	425	315	0,96 [0,83; 1,12]
SUE	429	196	425	148	1,29 [1,04; 1,60]
UE, das zum Therapieabbruch führte	429	142	425	63	2,20 [1,63; 2,96]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der SAS-Population; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Pembrolizumab + Axitinib**		**Sunitinib**		**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis**	**HR [95%-KI]**
UE	137	136	130	130	1,09 [0,86; 1,39]
Schweres UE	137	112	130	95	1,10 [0,83; 1,45]
SUE	137	60	130	32	1,98 [1,29; 3,04]
UE, das zum Therapieabbruch führte	137	55	130	19	3,01 [1,79; 5,07]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der SAS-Population; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

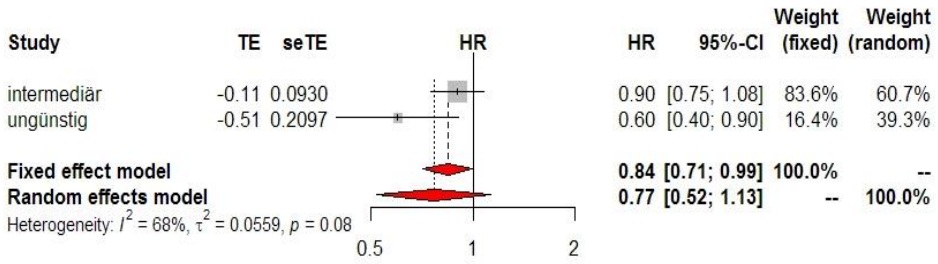

Abbildung 4-191: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 234 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 243 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 52 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 52 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; seTE: Standard Error of Treatment Effect; TE: Treatment Effect

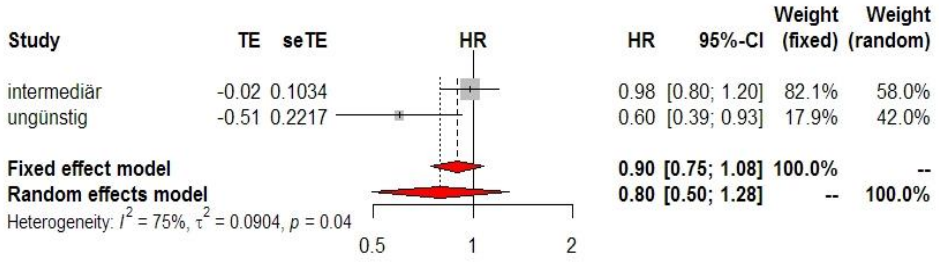

Abbildung 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 186 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 176 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 42 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 44 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; seTE: Standard Error of treatment effect; TE: Treatment Effect

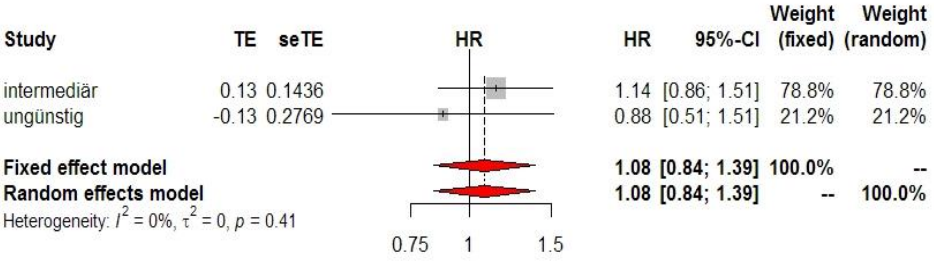

Abbildung 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 107 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 91 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 29 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 25 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; seTE: Standard Error of Treatment Effect; TE: Treatment Effect

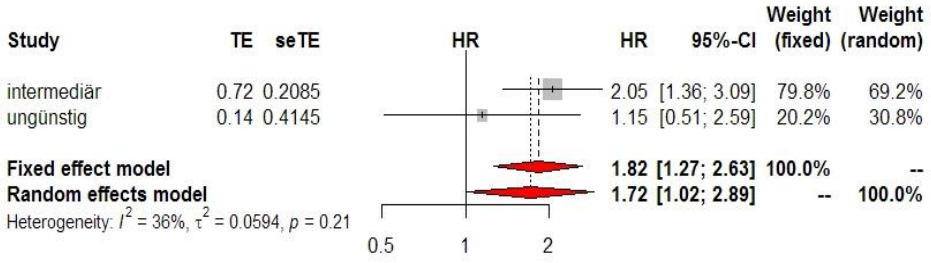

Abbildung 4-194: Ergebnisse der Meta-Analyse der HR der Kategorien 'Intermediär' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 72 / 237, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 34 / 243) und 'Ungünstig' (Pembrolizumab + Axitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 15 / 55, Sunitinib: Anzahl der Patienten mit Ereignis / N = 10 / 52) der Subgruppe 'IMDC Risikogruppe', Modell mit festen Effekten, für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT (Studie KEYNOTE 426) mit der ZVT Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib, Teilpopulation b)
CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; seTE: Standard Error of Treatment Effect; TE: Treatment Effect

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-233: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Gesamtpopulation

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
UE	1,10 [0,95; 1,28]	0,92 [0,80; 1,06]	1,20 [0,97; 1,47]
Schweres UE	1,08 [0,91; 1,28]	0,96 [0,83; 1,12]	1,12 [0,90; 1,41]
SUE	1,32 [1,04; 1,67]	1,29 [1,04; 1,60]	1,02 [0,74; 1,41]
UE, das zum Therapieabbruch führte	2,12 [1,53; 2,95]	2,20 [1,63; 2,96]	0,96 [0,62; 1,50]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-234: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation a)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**
UE	1,12 [0,86; 1,46]	1,09 [0,86; 1,39]	1,03 [0,72; 1,47]
Schweres UE	1,12 [0,83; 1,51]	1,10 [0,83; 1,45]	1,02 [0,68; 1,53]
SUE	1,59 [1,02; 2,47]	1,98 [1,29; 3,04]	0,80 [0,43; 1,49]
UE, das zum Therapieabbruch führte	2,21 [1,30; 3,75]	3,01 [1,79; 5,07]	0,73 [0,35; 1,54]
HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-235: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der Studien 307 und KEYNOTE 426, Teilpopulation b)

Endpunkt	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
	HR [95%-KI]	**HR [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI]**
UE	1,07 [0,89; 1,29]	0,84 [0,71; 0,99]	1,27 [0,99; 1,63]
Schweres UE	1,04 [0,85; 1,28]	0,90 [0,75; 1,08]	1,16 [0,88; 1,53]
SUE	1,19 [0,89; 1,57]	1,08 [0,84; 1,39]	1,10 [0,76; 1,61]
UE, das zum Therapieabbruch führte	2,03 [1,33; 3,10]	1,82 [1,27; 2,63]	1,11 [0,64; 1,95]

a: Schätzer aus der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Time-To-Event-Analysen in den Kategorien UE, schweres UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigen hinsichtlich der Gesamtpopulation, der Teilpopulation a) und der Teilpopulation b) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-236: Übersicht der eingeschlossenen Studien 307 und KEYNOTE 426

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	**Registereintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**	**Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])**
Studie 307			
ja (Eisai Inc. 2021b)	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2021) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2019, 2020b, 2021c)	ja (Motzer 2021)	ja (Eisai Inc. 2021a)
Studie KEYNOTE 426			
nein	ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2020a, 2020c, 2021a, 2021b) AMIce (MSD Sharp & Dohme GmbH 0000)	ja (G-BA 2020a, 2020b; IQWiG 2020b; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019; Powles 2020; Rini 2019)	nein

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 4-237: 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 4-238: 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 4-239: 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 4-240: 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 4-241: 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 4-242: 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.***

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 vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib dargelegt.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie 307 (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Sunitinib) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021b). Es handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC untersucht. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Lenvatinib und Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC beruht auf der Studie 307.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie 307 sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (PFS, ORR, FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 – Symptomatik, und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurde der letzte verfügbare Datenschnitt zum 28.08.2020 herangezogen.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS realisiert. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle

Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Verträglichkeitsendpunkten – 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. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die Endpunkte OS, PFS und Verträglichkeit als niedrig und für die weiteren Endpunkte als hoch bewertet.

Gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT (G-BA 2021a) konnte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die beiden Teilpopulationen a) und b) keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) jeweils ein indirekter Vergleich gegenüber der Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). In den indirekten Vergleich wurden die Studie 307 und die Studie KEYNOTE 426 eingeschlossen.

Die Studie KEYNOTE 426 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Es handelt sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, Phase 3 Studie, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC untersucht.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie KEYNOTE 426 sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (PFS, ORR, FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 – Symptomatik, und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für OS, PFS und ORR wurden der Datenschnitt zum 02.01.2019 und der Datenschnitt zum 06.01.2020 herangezogen. Für die Endpunkte FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 – Symptomatik, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus und Verträglichkeit wurde der Datenschnitt zum 02.01.2019 herangezogen. Hier lagen keine weiteren Daten für den Datenschnitt zum 06.01.2020 vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die Endpunkte OS, PFS und ORR als niedrig und für die weiteren Endpunkte als hoch bewertet.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte, offene Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) auf das fortgeschrittene RCC in der Erstlinientherapie. Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b), werden im vorliegendem Dossier die Subgruppenanalysen nach

IMDC-Risikoscore dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3). Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht. Da einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier RCT, von welchen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 16.09.2021), einer Recherche in Studienregistern (Stand 16.09.2021) und auf der Internetweite des G-BA (30.09.2021) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 16.09.2021) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt, und dass keine Daten aus abgebrochenen Studien und veröffentlichten Volltexten vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab geeignet.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wird basierend auf dem im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusatznutzenableitung für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, einschließlich dessen Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2019). Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bewertet. Brückenkomparator ist Sunitinib. Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b), werden im vorliegendem Dossier die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikoscore dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3). Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. Für die

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (PFS, FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 – Symptomatik, und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet.

Mortalität

OS

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im OS (HR 0,66; 95 %-KI [0,49; 0,88]).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Morbidität

PFS (IIR)

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,41; 95 %-KI [0,33; 0,50]). Das stratifizierte HR liegt unter dem von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von < 0,5, womit das Ergebnis aus Sicht der DGHO als klinisch relevant zu betrachten ist.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen für den Endpunkt PFS (IIR) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum Datenschnitt 02.01.2019 (HR 0,59; 95 % KI [0,45; 0,79]) als auch zum Datenschnitt 06.01.2020 (HR 0,58; 95 % KI [0,44; 0,75]) der Studie KEYNOTE 426.

Wie auch schon in Abschnitt 4.3.2.1 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit, der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung, einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert.

FKSI-DRS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EORTC QLQ C-30

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib für die Symptomskala „Erschöpfung / Fatigue“ (MWD -2,81; 95 %-KI [-5,49; -0,12]) und den Einzelfragen zu „Obstipation“ (MWD -2,1; 95 %-KI [-4,01; -0,19]) und „Atemnot“ (MWD -2,78; 95 %-KI [-5,35; -0,21]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS (Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Verträglichkeit

Für die Time-To-Event-Analysen ergaben sich für die Kategorien UE und schweres UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie SUE (HR 1,32; 95 %-KI [1,04; 1,67]) sowie UE, das zum Therapieabbruch führte (HR 2,12; 95 %-KI [1,53; 2,95]), zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Sunitinib in Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Time-To-Event-Analysen in den Kategorien UE, schweres UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-243: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS[a]	HR: 1,12 [0,75; 1,67]	Kein Zusatznutzen belegt
OS[b]	HR: 0,97 [0,67; 1,40]	
Morbidität		
PFS (IIR)[a]	HR: 0,59 [0,45; 0,79]	beträchtlich
PFS (IIR)[b]	HR: 0,58 [0,44; 0,75]	
FKSI-DRS	MWD: 0,15 [-0,54; 0,84]	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen)		
Erschöpfung / Fatigue	MWD: -2,57 [-5,94; 0,80]	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	MWD: -0,34 [-3,62; 2,94]	
Übelkeit und Erbrechen	MWD: 0,85 [-1,13; 2,83]	
Atemnot	MWD: -0,29 [-3,62; 3,04]	
Insomnie	MWD: 0,99 [-2,42; 4,40]	
Appetitverlust	MWD: 3,07 [-0,58; 6,72]	
Obstipation	MWD: -1,54 [-4,19; 1,11]	
Diarrhoe	MWD: 0,28 [-2,99; 3,55]	
Finanzielle Probleme	MWD: 1,26 [-2,79; 5,31]	
EQ-5D VAS	MWD: 0,26 [-2,66; 3,18]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)		
Physische Funktion	MWD: 2,03 [-1,09; 5,15]	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	MWD: 1,79 [-2,31; 5,89]	
Emotionale Funktion	MWD: 0,12 [-2,67; 2,91]	
Kognitive Funktion	MWD: -1,49 [-4,22; 1,24]	
Soziale Funktion	MWD: 0,06 [-3,83; 3,95]	
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	MWD: -1,24 [-4,09; 1,61]	
Verträglichkeit		
UE	HR: 1,20 [0,97; 1,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR: 1,12 [0,90; 1,41]	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,02 [0,74; 1,41]	
UE, das zum Therapieabbruch führte	HR: 0,96 [0,62; 1,50]	

a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019

b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: progressionsfreies Überleben (progression free survival); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Morbidität. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich hingegen kein quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib grundsätzlich vergleichbar.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: beträchtlicher Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-244: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem RCC in der Erstlinientherapie	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens anhand des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Die beiden Kombinationstherapien unterscheiden sich lediglich durch eine Komponente. Insgesamt scheint damit der Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zielführender für die Ableitung des Zusatznutzens als die ebenfalls vom G-BA festgelegten ZVT Avelumab in Kombination mit Axitinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. (siehe 4.2.1).

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegen gemäß AWG zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC keine direkt vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird für die Patientenpopulation gemäß AWG ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt. Die Sunitinib-

Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, vorausgesetzt, es ist ein RCT mit der vom G-BA festgelegten ZVT gegen Sunitinib verfügbar.

Adjustierter indirekter Vergleich

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur ein geeigneter RCT identifiziert werden, der Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegen Sunitinib vergleicht. Die Charakteristika der Studien 307 und KEYNOTE 426 für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-151 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf die Krankheitsschwere des fortgeschrittenen RCC, unter anderem anhand der Endpunkte OS, PFS, ORR, FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und EQ-5D VAS sowie die Verträglichkeit der Kombinationstherapien.

Die Studien 307 und KEYNOTE 426 sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und unter einander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zu treffen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. American Cancer Society (ACS) 2020. *Survival Rates for Kidney Cancer*. Verfügbar unter: https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html, abgerufen am: 25.11.2021.
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: 25.11.2021.
4. Bayer Vital GmbH (Bayer) 2021. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten*: *Stand März 2021*. Sorafenib. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.11.2021.
5. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
6. 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: 25.11.2021.
7. 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: 25.11.2021.
8. Cella D., Li J. Z., Cappelleri J. C. et al. 2008. *Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III*

randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26 (22), S. 3763–3769.

9. 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.
10. ClinicalTrials.gov 2020. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426).* Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331, abgerufen am: 25.11.2021.
11. ClinicalTrials.gov 2021. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861, abgerufen am: 25.11.2021.
12. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.
13. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma.* The New England journal of medicine 353 (23), S. 2477–2490.
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: 25.11.2021.
15. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
16. Eisai Inc. 2021a. *Zusatzanalysen zur Studie 307* Data on file.
17. Eisai Inc. 2021b. *Studienbericht der Studie E7080-G000-307*. 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).* Response assessment in solid tumours (RECIST): Version 1.1 and supporting papers 45 (2), S. 228–247.
19. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 30 (5), S. 706–720.
20. EU-CTR 0000a. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell*

Carcinoma (CLEAR). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14, abgerufen am: 25.11.2021.

21. EU-CTR 0000b. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17, abgerufen am: 25.11.2021.
22. 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: 25.11.2021.
23. 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: 25.11.2021.
24. 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: 25.11.2021.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3398/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib_Aenderung_2014-05-15-D-108_TrG.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie)*: *vom 6. Dezember 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3598/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_BAnz.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_BAnz.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a*

SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-386. Lenvatinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms*. Data on file.

30. 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: 25.11.2021.

31. 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.

32. 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: 25.11.2021.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *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: 25.11.2021.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *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: 25.11.2021.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020a. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020b. *Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 887*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-502.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021a. *Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 1165*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4662/9ba7a6c84e52258ee0035b175a686753/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-677.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021b. *Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*: *IQWiG-Berichte – Nr. 1089*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-620.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

39. 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.

40. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms*: *Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer: 043/017OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

41. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/, abgerufen am: 25.11.2021.

42. Medac 2020. *Fachinformation Adrimedac® 2mg/ml Infusionslösung*: *Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.11.2021.

43. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S. e1-e37.

44. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y. et al. 2021. *Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma.* The New England journal of medicine 384 (14), S. 1289–1300.

45. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience.* Clinical Cancer Research 10 (Supplement), S. 6302s-6303s.

46. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021*: *Featured Updates to the NCCN Guidelines.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.

47. MSD Sharp & Dohme GmbH 0000. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)*: *Synopsis*. Verfügbar unter:

https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-38280A-20200123113106.pdf, abgerufen am: 01.12.2021.

48. MSD Sharp & Dohme GmbH 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Pembrolizumab (KEYTRUDA®).* Modul 4 C. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.
49. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance.* American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
50. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
51. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience.* Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
52. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health and quality of life outcomes 5, S. 70.
53. Pickard A. S., Ray S., Ganguli A. et al. 2012. *Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (2), S. 305–311.
54. Powles T., Plimack E. R., Soulières D. et al. 2020. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet. Oncology 21 (12), S. 1563–1573.
55. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V. et al. 2019. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for avanced renal-cell carcinoma.* The New England journal of medicine 380 (12), S. 1116–1127.
56. Rothrock N. E., Jensen S. E., Beaumont J. L. et al. 2013. *Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer.* Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 16 (5), S. 789–796.
57. Schulz K. F., Altmann D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMC Medicine 8 (18), S. e1–9.
58. Schwarzer G. 2007. *meta: An R Package for Meta-Analysis*. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/285729385_meta_An_R_Package_for_Meta-Analysis, abgerufen am: 25.11.2021.
59. 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.

60. Tumorregister München (TRM) 2020. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom*: *Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.

61. WHO-ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807, abgerufen am: 26.11.2021.

62. WHO-ICTRP 2020a. *A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB, abgerufen am: 26.11.2021.

63. WHO-ICTRP 2020b. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 26.11.2021.

64. WHO-ICTRP 2020c. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426)*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331, abgerufen am: 26.11.2021.

65. WHO-ICTRP 2021a. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011432, abgerufen am: 26.11.2021.

66. WHO-ICTRP 2021b. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011432, abgerufen am: 26.11.2021.

67. WHO-ICTRP 2021c. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 26.11.2021.

68. Wong S. S., Wilszynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

69. 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	16.09.2021	
Zeitsegment	1946 to September 15, 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 carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	77995
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	110776
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1461
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	153
5	rcc.af.	17222
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	115430
Intervention		
7	lenvatinib*.af.	1176
8	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	66
9	lenvatinib mesylat*.af.	7
10	lenvatinib mesilat*.af.	1
11	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1
12	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
13	Kisplyx*.af.	1
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1191

Studientyp		
15	randomized controlled trial.pt.	543520
16	randomized.mp.	918989
17	randomised.mp.	115882
18	random.mp.	407592
19	placebo.mp.	228652
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	1355471
21	6 and 14 and 20	31
22	limit 21 to (english or german)	31

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 September 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	77294
2	exp kidney tumor/	138907
3	exp kidney cancer/	117383
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	132291
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1113
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	95
7	rcc.af.	30135
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	169165
Intervention		
9	lenvatinib*.af.	3667
10	exp lenvatinib/	3524
11	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	294
12	lenvatinib mesylat*.af.	15
13	lenvatinib mesilat*.af.	22
14	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	4
15	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
16	Kisplyx*.af.	7
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	3716
Studientyp		
18	placebo*.mp.	480753
19	random*.tw.	1705134
20	double-blind*.tw.	223225
21	18 or 19 or 20	1968238
22	8 and 17 and 21	178
23	limit 22 to (english or german)	177

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	August 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	998
2	exp kidney neoplasms/	1252
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	4589
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	6
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	0
6	rcc.af.	1389
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4968
Intervention		
8	lenvatinib*.af.	399
9	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	96
10	lenvatinib mesylat*.af.	1
11	lenvatinib mesilat*.af.	22
12	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
13	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
14	Kisplyx*.af.	2
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	403
16	7 and 15	63

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich 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	16.09.2021
Zeitsegment	1946 to September 15, 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 carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	77995
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	110776
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1461
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	153
5	rcc.af.	17222
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	115430
Intervention		
7	lenvatinib*.af.	1176
8	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	66
9	lenvatinib mesylat*.af.	7
10	lenvatinib mesilat*.af.	1
11	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1
12	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
13	Kisplyx*.af.	1
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1191

Studientyp		
15	randomized controlled trial.pt.	543520
16	randomized.mp.	918989
17	randomised.mp.	115882
18	random.mp.	407592
19	placebo.mp.	228652
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	1355471
21	6 and 14 and 20	31
22	limit 21 to (english or german)	31

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 September 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	77294
2	exp kidney tumor/	138907
3	exp kidney cancer/	117383
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	132291
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1113
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	95
7	rcc.af.	30135
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	169165
Intervention		
9	lenvatinib*.af.	3667
10	exp lenvatinib/	3524
11	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	294
12	lenvatinib mesylat*.af.	15
13	lenvatinib mesilat*.af.	22
14	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	4
15	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
16	Kisplyx*.af.	7
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	3716
Studientyp		
18	placebo*.mp.	480753
19	random*.tw.	1705134
20	double-blind*.tw.	223225
21	18 or 19 or 20	1968238
22	8 and 17 and 21	178
23	limit 22 to (english or german)	177

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	August 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	998
2	exp kidney neoplasms/	1252
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	4589
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	6
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	0
6	rcc.af.	1389
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4968
Intervention		
8	lenvatinib*.af.	399
9	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	96
10	lenvatinib mesylat*.af.	1
11	lenvatinib mesilat*.af.	22
12	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
13	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
14	Kisplyx*.af.	2
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	403
16	7 and 15	63

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.09.2021
Zeitsegment	1946 to September 15, 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 carcinoma, renal cell/ or exp kidney neoplasms/	77995
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	70325
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1461
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	153
5	rcc.af.	17222
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	103926
Studientyp		
7	randomized controlled trial.pt.	543520
8	randomized.mp.	918989
9	randomised.mp.	115882
10	random.mp.	407592
11	placebo.mp.	228652
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	1355471
Intervention		
13	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or MK-3475 or MK 3475 or MK3475).af.	6092
14	keytruda.af.	94
15	(SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	2
16	13 or 14 or 15	6105
17	6 and 12 and 16	55
18	limit 17 to (english or german)	55

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 September 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp kidney carcinoma/	77294
2	exp kidney tumor/	138907
3	exp kidney cancer/	117383
4	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	132291
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1113
6	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	95
7	rcc.af.	30135
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	169165
Studientyp		
9	placebo*.mp.	480753
10	random*.tw.	1705134
11	double-blind*.tw.	223225
12	9 or 10 or 11	1968238
Intervention		
13	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or MK-3475 or MK 3475 or MK3475).af.	23655
14	exp pembrolizumab/	22472
15	keytruda.af.	917
16	(SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	8
17	13 or 14 or 15 or 16	23683
18	8 and 12 and 17	357
19	limit 18 to (english or german)	356

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2021	
Zeitsegment	August 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#1	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Indikation		
1	exp carcinoma, renal cell/	998
2	exp kidney neoplasms/	1252
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm*or tumo?r*)).af.	4589
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	6
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz tumour*).af.	0
6	rcc.af.	1389
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4968
Intervention		
8	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or MK-3475 or MK 3475 or MK3475).af.	2053
9	keytruda.af.	115
10	(SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	16
11	8 or 9 or 10	2055
12	7 and 11	133

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR Kidney cancer OR RCC [Condition or disease] AND Lenvatinib OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR Kisplyx [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Renal+Cell+Carcinoma+OR+Kidney+cancer+OR+RCC&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Lenvatinib+OR+E7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22E-7080%22+OR+%22Lenvatinib+mesilat%22+OR+Kisplyx&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	23

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lenvatinib AND Renal Cell Carcinoma OR Lenvatinib AND Kidney cancer OR Lenvatinib AND RCC OR E7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E7080 AND Kidney cancer OR E7080 AND RCC OR E 7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E 7080 AND Kidney cancer OR E 7080 AND RCC OR E-7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E-7080 AND Kidney cancer OR E-7080 AND RCC OR Kisplyx AND Renal Cell Carcinoma OR Kisplyx AND Kidney cancer OR Kisplyx AND RCC
Treffer	65 Einträge für 33 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(renal cell carcinoma AND Lenvatinib) OR (kidney cancer AND Lenvatinib) OR (renal cell carcinoma AND Kisplyx) OR (kidney cancer AND Kisplyx) OR (renal cell carcinoma AND E7080) OR (kidney cancer AND E7080) OR (renal cell carcinoma AND E-7080) OR (kidney cancer AND E-7080) OR (renal cell carcinoma AND "E 7080") OR (kidney cancer AND “E 7080”)
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28renal+cell+carcinoma+AND+Lenvatinib%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Lenvatinib%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+Kisplyx%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Kisplyx%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+E7080%29+OR+%28kidney+cancer+AND+E7080%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+E-7080%29+OR+%28kidney+cancer+AND+E-7080%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+%22E+7080%22%29+OR+%28kidney+cancer+AND+%E2%80%9CE+7080%E2%80%9D%29
Treffer	16

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR Kidney cancer OR RCC [Condition or disease] AND Lenvatinib OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR Kisplyx [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Renal+Cell+Carcinoma+OR+Kidney+cancer+OR+RCC&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Lenvatinib+OR+E7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22E-7080%22+OR+%22Lenvatinib+mesilat%22+OR+Kisplyx&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	23

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lenvatinib AND Renal Cell Carcinoma OR Lenvatinib AND Kidney cancer OR Lenvatinib AND RCC OR E7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E7080 AND Kidney cancer OR E7080 AND RCC OR E 7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E 7080 AND Kidney cancer OR E 7080 AND RCC OR E-7080 AND Renal Cell Carcinoma OR E-7080 AND Kidney cancer OR E-7080 AND RCC OR Kisplyx AND Renal Cell Carcinoma OR Kisplyx AND Kidney cancer OR Kisplyx AND RCC
Treffer	65 Einträge für 33 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(renal cell carcinoma AND Lenvatinib) OR (kidney cancer AND Lenvatinib) OR (renal cell carcinoma AND Kisplyx) OR (kidney cancer AND Kisplyx) OR (renal cell carcinoma AND E7080) OR (kidney cancer AND E7080) OR (renal cell carcinoma AND E-7080) OR (kidney cancer AND E-7080) OR (renal cell carcinoma AND "E 7080") OR (kidney cancer AND “E 7080”)
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28renal+cell+carcinoma+AND+Lenvatinib%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Lenvatinib%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+Kisplyx%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Kisplyx%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+E7080%29+OR+%28kidney+cancer+AND+E7080%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+E-7080%29+OR+%28kidney+cancer+AND+E-7080%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+%22E+7080%22%29+OR+%28kidney+cancer+AND+%E2%80%9CE+7080%E2%80%9D%29
Treffer	16

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Renal Cell Carcinoma OR Kidney cancer OR RCC [Condition or disease] AND Pembrolizumab OR “MK3475” OR "MK 3475" OR "MK-3475" OR “SCH900475” OR “SCH 900475” OR “SCH-900475” OR Keytruda [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Renal+Cell+Carcinoma+OR+Kidney+cancer+OR+RCC+&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Pembrolizumab+OR+%E2%80%9CMK3475%E2%80%9D+OR+%22MK+3475%22+OR+%22MK-3475%22+OR+%E2%80%9CSCH900475%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CSCH++900475%E2%80%9D+OR+%E2%80%9CSCH-900475%E2%80%9D+OR+Keytruda+&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	96

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Renal Cell Carcinoma OR Pembrolizumab AND Kidney cancer OR Pembrolizumab AND RCC OR MK3475 AND Renal Cell Carcinoma OR MK3475 AND Kidney cancer OR MK3475 AND RCC OR MK 3475 AND Renal Cell Carcinoma OR MK 3475 AND Kidney cancer OR MK 3475 AND RCC OR MK-3475 AND Renal Cell Carcinoma OR MK-3475 AND Kidney cancer OR MK-3475 AND RCC OR SCH900475 AND Renal Cell Carcinoma OR SCH900475 AND Kidney cancer OR SCH900475 AND RCC OR SCH 900475 AND Renal Cell Carcinoma OR SCH 900475 AND Kidney cancer OR SCH 900475 AND RCC OR SCH-900475 AND Renal Cell Carcinoma OR SCH-900475 AND Kidney cancer OR SCH-900475 AND RCC OR Keytruda AND Renal Cell Carcinoma OR Keytruda AND Kidney cancer OR Keytruda AND RCC
Treffer	174 Einträge für 116 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/searchv
Datum der Suche	16.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(renal cell carcinoma AND Pembrolizumab) OR (kidney cancer AND Pembrolizumab) OR (renal cell carcinoma AND Keytruda) OR (kidney cancer AND Keytruda) OR (renal cell carcinoma AND MK-3475) OR (kidney cancer AND MK-3475) OR (renal cell carcinoma AND "MK 3475") OR (kidney cancer AND "MK 3475") OR (renal cell carcinoma AND MK3475) OR (kidney cancer AND MK3475) OR (renal cell carcinoma AND SCH-900475) OR (kidney cancer AND SCH-900475) OR (renal cell carcinoma AND "SCH 900475") OR (kidney cancer AND "SCH 900475") OR (renal cell carcinoma AND SCH900475) OR (kidney cancer AND SCH900475)
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28renal+cell+carcinoma+AND+Pembrolizumab%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Pembrolizumab%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+Keytruda%29+OR+%28kidney+cancer+AND+Keytruda%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+MK-3475%29+OR+%28kidney+cancer+AND+MK-3475%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+%22MK+3475%22%29+OR+%28kidney+cancer+AND+%22MK+3475%22%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+MK3475%29+OR+%28kidney+cancer+AND+MK3475%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+SCH-900475%29+OR+%28kidney+cancer+AND+SCH-900475%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+%22SCH+900475%22%29+OR+%28kidney+cancer+AND+%22SCH+900475%22%29+OR+%28renal+cell+carcinoma+AND+SCH900475%29+OR+%28kidney+cancer+AND+SCH900475%29
Treffer	68

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib:

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Komparator Sunitinib:

1. Alsubait S. 2021. *Lenvatinib plus pembrolizumab improves outcomes in previously untreated advanced clear cell renal cell carcinoma.* Journal of clinical outcomes management 28 (2), S. 54–56.
   Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Brückenkomparator Sunitinib:

1. Alsubait S. 2021. *Lenvatinib plus pembrolizumab improves outcomes in previously untreated advanced clear cell renal cell carcinoma.* Journal of clinical outcomes management 28 (2), S. 54–56.
   Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib:

1. Alsubait S. 2021. *Lenvatinib plus pembrolizumab improves outcomes in previously untreated advanced clear cell renal cell carcinoma.* Journal of clinical outcomes management 28 (2), S. 54–56.
   Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.

2. Motzer R. J., Grünwald V., Hutson T. E. et al. 2017. *A phase III trial to compare efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus or pembrolizumab vs sunitinib alone in first-line treatment of patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC).* Journal of Clinical Oncology 35 (15_suppl), S. TPS4595-TPS4595.
   Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.
3. Plimack E. R., Rini B. I., Stus V. et al. 2019. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy formetastatic renal cell carcinoma: outcomes in the combined IMDC intermediate-/poor-risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 keynote-426 study.* Asia-Pacific journal of clinical oncology 15, S. 33–34.
   Ausschlussgrund: A8 - Publikationstyp.
4. Rexer H. und Bedke J. 2017. *Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom : Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu einer Sunitinib-Monotherapie als First-line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) (Keynote-426) – AN 39/16 der AUO.* Der Urologe. Ausg. A 56 (3), S. 385–386.
   Ausschlussgrund: A4 - Patientenrelevante Endpunkte.
5. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V. et al. 2019. *Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study.* Journal of Clinical Oncology 37 (15_suppl), S. 4500.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib:

1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203901, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
4. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010)*: *NCT05030506*. Studiennummer des Sponsors: *6482-010 MK-6482-010*. Merck Sharp &

Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

6. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate MEDI5752 and Axitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04522323*. Studiennummer des Sponsors: *D7980C00003*. MedImmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04522323, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. ClinicalTrialsGOV 2021. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors*: *NCT04977453*. Studiennummer des Sponsors: *GII-101-P101 (MK-3475-B59) KEYNOTE-B59*. GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib With Everolimus Versus Cabozantinib for Second-Line or Third-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer*: *NCT05012371*. Studiennummer des Sponsors: *2021-0400 NCI-2021-07429 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05012371, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307 KEYNOTE-581*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma*: *NCT04955743*. Studiennummer des Sponsors: *2000030391*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
18. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
19. 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: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase Ib/II Trial of Envafolimab Plus Lenvatinib for Subjects With Solid Tumors*: *NCT05024214*. Studiennummer des Sponsors: *KN035-CN-010*. 3D Medicines Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024214, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

21. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
22. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
23. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily W*: *2014-005199-27*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-211*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment*: *2016-000916-14*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer*: *2010-023783-41*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-303*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular*: *2012-002992-33*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-304*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.

28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors*: *2020-000157-27*. Studiennummer des Sponsors: *INCB86550-203*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61)*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line*: *2018-003752-21*. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
34. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous*: *2011-002347-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-703*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.

35. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar*: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
37. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with*: *2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
38. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Second-line or Third-line Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcino*: *2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
39. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC)*: *2018-001480-23*. Studiennummer des Sponsors: *IMMUNIB*. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
40. 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://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
41. WHO ICTRP 2018. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is*

taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are recieving everolimus alone: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

42. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-CZ, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
43. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-173807*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
44. WHO ICTRP 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-152922*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
45. WHO ICTRP 2020. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
46. WHO ICTRP 2020. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
47. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

48. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
49. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
50. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-581;E7080-G000-307*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
51. WHO ICTRP 2020. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
52. WHO ICTRP 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
53. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
54. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

55. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
56. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
57. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
58. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
59. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
60. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

61. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
62. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
63. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-581;E7080-G000-307*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
64. WHO ICTRP 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
65. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61;122,753*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
66. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
67. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
68. 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: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

69. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
70. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
71. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
72. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Komparator Sunitinib:

1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203901, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
4. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010)*: *NCT05030506*. Studiennummer des Sponsors: *6482-010 MK-6482-010*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
6. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate MEDI5752 and Axitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04522323*. Studiennummer des Sponsors: *D7980C00003*. MedImmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04522323, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. ClinicalTrialsGOV 2021. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors*: *NCT04977453*. Studiennummer des Sponsors: *GII-101-P101 (MK-3475-B59) KEYNOTE-B59.* GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801.* Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib With Everolimus Versus Cabozantinib for Second-Line or Third-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer*: *NCT05012371*. Studiennummer des Sponsors: *2021-0400 NCI-2021-07429 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05012371, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma*: *NCT04955743*. Studiennummer des Sponsors: *2000030391.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
18. 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: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase Ib/II Trial of Envafolimab Plus Lenvatinib for Subjects With Solid Tumors*: *NCT05024214*. Studiennummer des Sponsors: *KN035-CN-010*. 3D Medicines Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024214, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
21. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
22. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer*: *2010-023783-41*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-303*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily W*: *2014-005199-27*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-211*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular*: *2012-002992-33*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-304*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors*: *2020-000157-27*. Studiennummer des Sponsors: *INCB86550-203*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61)*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line*: *2018-003752-21*. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary

of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous*: *2011-002347-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-703*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar*: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
35. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with*: *2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Second-line or Third-line Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcino*: *2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
37. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC)*: *2018-001480-23*. Studiennummer des Sponsors: *IMMUNIB*. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

38. 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://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
39. WHO ICTRP 2018. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are recieving everolimus alone*: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
40. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-CZ, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. WHO ICTRP 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-152922*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
42. WHO ICTRP 2020. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
43. WHO ICTRP 2020. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

44. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
45. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
46. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
47. WHO ICTRP 2020. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
48. WHO ICTRP 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
49. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
50. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR,

abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

51. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
52. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
53. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
54. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
55. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
56. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

57. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
58. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
59. WHO ICTRP 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
60. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61;122,753*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
61. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
62. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
63. 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: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
64. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*:

NCT04626479 / 2019-003609-84. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

65. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
66. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
67. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Brückenkomparator Sunitinib:

1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203901, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
4. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010)*: *NCT05030506*. Studiennummer des Sponsors: *6482-010 MK-6482-010*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
6. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate MEDI5752 and Axitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04522323*. Studiennummer des Sponsors: *D7980C00003*. MedImmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04522323, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

10. ClinicalTrialsGOV 2021. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors*: *NCT04977453*. Studiennummer des Sponsors: *GII-101-P101 (MK-3475-B59) KEYNOTE-B59*. GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib With Everolimus Versus Cabozantinib for Second-Line or Third-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer*: *NCT05012371*. Studiennummer des Sponsors: *2021-0400 NCI-2021-07429 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05012371, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma*: *NCT04955743*. Studiennummer des Sponsors: *2000030391*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

18. 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: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase Ib/II Trial of Envafolimab Plus Lenvatinib for Subjects With Solid Tumors*: *NCT05024214*. Studiennummer des Sponsors: *KN035-CN-010*. 3D Medicines Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024214, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
21. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
22. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
23. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
24. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer*: *2010-023783-41*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-303*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
25. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily W*: *2014-005199-27*.

Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-211*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

26. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular*: *2012-002992-33*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-304*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
27. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
28. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
29. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors*: *2020-000157-27*. Studiennummer des Sponsors: *INCB86550-203*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
30. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61)*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
31. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line*: *2018-003752-21*. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
32. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in*

Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous: *2011-002347-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-703*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

33. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar*: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
35. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with*: *2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Second-line or Third-line Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcino*: *2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002075-35, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
37. EU-Clinical Trials Register 0. *IMMUNIB - An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC)*: *2018-001480-23*. Studiennummer des Sponsors: *IMMUNIB*. IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001480-23, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
38. 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://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES,

abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

39. WHO ICTRP 2018. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are recieving everolimus alone*: *2010-019484-10*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
40. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to investigate how safe and how efficacious Lenvatinib is at two different starting doses (18 mg vs. 14 mg*: *2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-218*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002778-11-CZ, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. WHO ICTRP 2019. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-152922*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
42. WHO ICTRP 2020. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment*: *NCT01136733*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-205*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
43. WHO ICTRP 2020. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease*: *NCT02915783*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M001-221*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915783, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
44. WHO ICTRP 2020. *Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04203901*. Studiennummer des Sponsors: *CMN-001-1*. CoImmune (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203901, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

45. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
46. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
47. WHO ICTRP 2020. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT02454478*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-112*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
48. WHO ICTRP 2020. *Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma*: *NCT03173560 / 2016-002778-11*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173560, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
49. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
50. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
51. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp &

Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

52. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
53. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
54. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
55. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
56. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
57. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03324373*. Studiennummer des Sponsors: *201710801*. Yousef Zakharia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324373, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

58. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
59. WHO ICTRP 2021. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
60. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61;122,753.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
61. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
62. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
63. 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: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
64. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

65. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
66. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
67. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Brückenkomparator Sunitinib:

1. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Anti-PD-1 Combinations of D-CIK Immunotherapy and Axitinib in Advanced Ranal Carcinoma*: *NCT03736330*. Studiennummer des Sponsors: *2017-FXY-023-Urology*. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
2. ClinicalTrialsGOV 2018. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02909452*. Studiennummer des Sponsors: *SNDX-275-0141*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Studiennummer des Sponsors: *SGN2FF-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
4. ClinicalTrialsGOV 2019. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. Studiennummer des Sponsors: *18537*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901, abgerufen

am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

5. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Studiennummer des Sponsors: *1606017369.* Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730 / 2014-002526-12*. Studiennummer des Sponsors: *3475-031 MK-3475-031 KEYNOTE-031.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
7. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Studiennummer des Sponsors: *EDP1503-101 KEYNOTE-939.* Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors*: *NCT03693014*. Studiennummer des Sponsors: *18-359.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Studiennummer des Sponsors: *950P1V02.* Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 18-190.* Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
11. ClinicalTrialsGOV 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. Studiennummer des Sponsors: *EC2017/1678.* University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
12. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04157985*. Studiennummer des Sponsors: *19-135.* Antoinette J Wozniak (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985, abgerufen am: 16.09.2021.
   Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
13. ClinicalTrialsGOV 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*.

Studiennummer des Sponsors: *FT500-101*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

14. ClinicalTrialsGOV 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. Studiennummer des Sponsors: *GB1275-1101 (KEYNOTE-A36).* GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
15. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT04268368*. Studiennummer des Sponsors: *ICI-DISCOVER.* Università Politecnica delle Marche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
16. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
17. ClinicalTrialsGOV 2020. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation*: *NCT04107168*. Studiennummer des Sponsors: *MITRE C7535/A27717*. CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
18. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Studiennummer des Sponsors: *39110-107*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Studiennummer des Sponsors: *IUSCC-0551*. Nabil Adra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
20. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Studiennummer des Sponsors: *BTCRC GU14-003*. Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
21. ClinicalTrialsGOV 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Studiennummer des Sponsors: *14P.524 2014-085*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

22. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors*: *NCT03544723*. Studiennummer des Sponsors: *Ad-p53-002*. MultiVir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
23. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636*. Studiennummer des Sponsors: *200249 KEYNOTE-018 PZP034A2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
24. ClinicalTrialsGOV 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427 / 2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *CFTSp148.* The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262427, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
25. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors*: *NCT03755739*. Studiennummer des Sponsors: *Local Checkpoint Inhibitors.* Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
26. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Studiennummer des Sponsors: *1166212.* Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
27. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Studiennummer des Sponsors: *A4061079 KN-035.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
28. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: *17159 J1L-AM-JZGA AM0010-001.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
29. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Studiennummer des Sponsors: *OZM-065.* Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

30. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010)*: *NCT05030506*. Studiennummer des Sponsors: *6482-010 MK-6482-010*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
31. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Studiennummer des Sponsors: *CDX1140-01 Keynote-A23*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
32. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: *BBI-DSP7888-102CI*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
33. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT04691375*. Studiennummer des Sponsors: *PY314-1-01*. Pionyr Immunotherapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
35. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer*: *NCT04148937 / 2019-003270-64*. Studiennummer des Sponsors: *17504 J2I-MC-JZMA Keynote A57*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors*: *NCT02799095*. Studiennummer des Sponsors: *ALK4230-A101*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

37. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Studiennummer des Sponsors: *XmAb22841-01 DUET-4.* Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
38. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Studiennummer des Sponsors: *PCYC-1128-CA.* Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
39. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Studiennummer des Sponsors: *WP-2019-03 2020-A01103-36.* Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764487, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
40. ClinicalTrialsGOV 2021. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. Studiennummer des Sponsors: *9611 NCI-2017-01416 RG1717068.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. ClinicalTrialsGOV 2021. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 01158-101 Mk3475 Keynote 741.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
42. ClinicalTrialsGOV 2021. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Studiennummer des Sponsors: *A4061096.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
43. ClinicalTrialsGOV 2021. *Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response*: *NCT04146064*. Studiennummer des Sponsors: *IO-Breathomics 19-5936.* University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
44. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
45. ClinicalTrialsGOV 2021. *Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney Cancer, the PROBE Trial*: *NCT04510597*. Studiennummer des Sponsors: *S1931 NCI-2020-04442.* Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

46. ClinicalTrialsGOV 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Studiennummer des Sponsors: *CPI-006-001*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
47. ClinicalTrialsGOV 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1601 20149171 53963*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
48. ClinicalTrialsGOV 2021. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors*: *NCT04977453*. Studiennummer des Sponsors: *GII-101-P101 (MK-3475-B59) KEYNOTE-B59*. GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
49. ClinicalTrialsGOV 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. Studiennummer des Sponsors: *9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 RG3117000*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
50. ClinicalTrialsGOV 2021. *INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies*: *NCT03277352*. Studiennummer des Sponsors: *INCAGN 1876-202*. Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
51. ClinicalTrialsGOV 2021. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-18536 MISP# 52587 IIT15PLK02*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
52. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
53. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20*

P30CA138292. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

54. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307 KEYNOTE-581*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
55. ClinicalTrialsGOV 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. Studiennummer des Sponsors: *IRB201902411 OCR26353*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
56. ClinicalTrialsGOV 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. Studiennummer des Sponsors: *MRx0518-I-002 Keynote MK3475-823*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
57. ClinicalTrialsGOV 2021. *NeoAdjuvant Pembrolizumab and STEreotactic Radiotherapy Prior to Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma*: *NCT05024318*. Studiennummer des Sponsors: *19/007*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024318, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
58. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor*: *NCT03239145*. Studiennummer des Sponsors: *17-217*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
59. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894 / 2017-002259-26*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-679/ECHO-302*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
60. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Axitinib as Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04995016*. Studiennummer des Sponsors: *PANDORA 001*. Tianjin Medical University Second Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995016, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
61. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer*: *NCT02437370*. Studiennummer des Sponsors: *723260 UCDCC#252 51521 NCI-2015-00426*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

62. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma*: *NCT04955743*. Studiennummer des Sponsors: *2000030391*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
63. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01984 15-703 9676 U01CA062490 UM1CA186644 UM1CA186709*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
64. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. Studiennummer des Sponsors: *2015-0948 NCI-2016-00545*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
65. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
66. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. Studiennummer des Sponsors: *197017 NCI-2020-02128*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370509, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
67. 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: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
68. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00017492*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
69. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. Studiennummer des Sponsors: *2016-2961*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

70. ClinicalTrialsGOV 2021. *Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies*: *NCT04902040*. Studiennummer des Sponsors: *2020-0296 NCI-2021-03489.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
71. ClinicalTrialsGOV 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17.* ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
72. ClinicalTrialsGOV 2021. *REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers*: *NCT04913025 / 2021-002060-47*. Studiennummer des Sponsors: *RF01.* University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
73. ClinicalTrialsGOV 2021. *Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity*: *NCT04631731*. Studiennummer des Sponsors: *2020/PID02542.* Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
74. ClinicalTrialsGOV 2021. *Role of PRoactivE Coaching on PAtient REported Outcome in Advanced or Metastatic RCC Treated With Sunitinib or a Combination of Pembrolizumab + Axitinib or Avelumab + Axitinib in First Line Therapy*: *NCT03013946 / 2016-000399-28*. Studiennummer des Sponsors: *AIO-NZK-0115/ass.* AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013946, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.
75. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)*: *NCT03142334 / 2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *3475-564 173704 MK-3475-564 KEYNOTE-564.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
76. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685 / 2013-004072-36*. Studiennummer des Sponsors: *3475-029.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

77. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. Studiennummer des Sponsors: *ONC-392-001 4R44CA250824-02 20193108*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
78. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: *GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
79. ClinicalTrialsGOV 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0640 NCI-2015-00693*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
80. ClinicalTrialsGOV 2021. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Studiennummer des Sponsors: *15/143*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
81. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23*. Studiennummer des Sponsors: *ADCT-301-103*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
82. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors*: *NCT03809624*. Studiennummer des Sponsors: *Ph 1 INBRX-105*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
83. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Studiennummer des Sponsors: *Ph 1 INBRX-106 MK3475 KEYNOTE A99*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
84. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies*: *NCT04913337*. Studiennummer des Sponsors: *707-IO-101*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

85. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344 / 2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427 MK-3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
86. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
87. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Studiennummer des Sponsors: *SC103.* Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
88. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04374877*. Studiennummer des Sponsors: *SRF388-101 KNC16.* Surface Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374877, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
89. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 24360-202/ ECHO-202.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
90. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
91. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
92. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer*: *NCT03244384*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01425 A031501 U10CA180821.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.

93. ClinicalTrialsGOV 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Studiennummer des Sponsors: *A4061097*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
94. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: *Pro20170000453 NCI-2017-01155 051707 P30CA072720*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
95. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. Studiennummer des Sponsors: *15002 NCI-2015-00653*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
96. EU-Clinical Trials Register 0. *A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After*: *2017-001319-36*. Studiennummer des Sponsors: *FIERCE-21(B-701-U21)*. BioClin Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
97. EU-Clinical Trials Register 0. *A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi*: *2019-003847-31*. Studiennummer des Sponsors: *ICT01-101*. ImCheck Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
98. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed F*: *2017-001292-23*. Studiennummer des Sponsors: *B-701-U22*. Rainier Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001292-23, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A1 - Population.
99. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 16.09.2021.
    Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

100. EU-Clinical Trials Register 0. *A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN*: *2017-001741-27*. Studiennummer des Sponsors: *B9991023*. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
101. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment*: *2016-000916-14*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
102. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Phase 2 Study of Tesetaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Tesetaxel Monotherapy in Elderly*: *2018-004715-41*. Studiennummer des Sponsors: *ODO-TE-B202*. Odonate Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
103. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos*: *2019-004046-16*. Studiennummer des Sponsors: *IMC-F106C-101*. Immunocore Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
104. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S*: *2016-004289-25*. Studiennummer des Sponsors: *INCB24360-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
105. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1*: *2019-001998-90*. Studiennummer des Sponsors: *ALK4230-A101*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
106. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects*

With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2): *2019-002013-20*. Studiennummer des Sponsors: *ALKS4230-001*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

107. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu*: *2018-001400-11*. Studiennummer des Sponsors: *20170543*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

108. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *2016-004678-16*. Studiennummer des Sponsors: *INCB24360-207*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

109. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors*: *2016-001080-36*. Studiennummer des Sponsors: *20150195*. Amgen Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

110. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

111. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

112. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an*: *2014-005386-67*. Studiennummer des Sponsors: *20140318*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

113. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati*: *2016-004461-47*. Studiennummer des Sponsors: *DV3-MEL-01[SYNERGY-001]*. Dynavax Technologies Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
114. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04)*: *2020-004662-19*. Studiennummer des Sponsors: *AT148004.* ALX Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004662-19, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
115. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-03)*: *2020-004093-21*. Studiennummer des Sponsors: *AT148003.* ALX Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004093-21, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
116. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment f*: *2019-000721-50*. Studiennummer des Sponsors: *INCB54828-205*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000721-50, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
117. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61)*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
118. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-6*: *2017-002311-34*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-672(INCB24360-ECHO-307).* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
119. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*: *2017-002932-18*. Studiennummer des Sponsors:

42756493-BLC3001. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

120. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BGB A1217, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and*: *2020-004985-21*. Studiennummer des Sponsors: *BGB-A317-A1217-302*. BeiGene, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004985-21, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

121. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line*: *2018-003752-21*. Studiennummer des Sponsors: *MK-7902-011*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

122. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants wit*: *2020-003106-31*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B15*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

123. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma*: *2013-003785-14*. Studiennummer des Sponsors: *200249*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

124. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patient*: *2019-004706-10*. Studiennummer des Sponsors: *DF1001-001*. Dragonfly Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

125. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of*: *2020-000505-80*. Studiennummer des Sponsors: *BT-001.01*. TRANSGENE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-

000505-80, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

126. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer*: *2014-002206-20*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-052*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

127. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427)*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

128. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma*: *2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

129. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2*: *2015-002241-55*. Studiennummer des Sponsors: *RG_14-172*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

130. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II trial to assess the efficacy and safety profile of pembrolizumab in patients with performance status 2 with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*: *2017-003636-36*. Studiennummer des Sponsors: *UCL/17/0396*. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003636-36, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

131. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer*: *2014-002009-40*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-045*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

132. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Car*: *2015-005731-41*.

Studiennummer des Sponsors: *3475-361*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

133. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III study testing the role of PRoactivE coaching on PAtient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitin*: *2016-000399-28*. Studiennummer des Sponsors: *AIO-NZK-0115/ass.* AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

134. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB*: *2020-000502-29*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

135. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564)*: *2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-564*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

136. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer*: *2016-001868-11*. Studiennummer des Sponsors: *PELICAN-IPC2015-016*. Institut Paoli Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001868-11, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

137. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC*: *2017-001664-37*. Studiennummer des Sponsors: *MILES5*. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001664-37, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

138. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligi*: *2018-003809-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-905*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

139. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers*: *2016-001331-12*. Studiennummer des Sponsors: *AIO-KHT-0115.* AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

140. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lun*: *2020-002626-86*. Studiennummer des Sponsors: *29BRC20.0159.* CHRU de Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

141. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, open-label, multicentric phase II trial of PEMBROLIZUMAB (Ketruda(r)) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amen*: *2016-004163-39*. Studiennummer des Sponsors: *OV126b.* ARCAGY-GINECO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004163-39, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

142. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally*: *2017-002259-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-679_(INCB024360.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

143. EU-Clinical Trials Register 0. *A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer*: *2018-001527-39*. Studiennummer des Sponsors: *SGN22E-002.* Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

144. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label Phase II randomized trial of BNT113 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy as a first line therapy in patients with unresectable recurrent, or metastatic H*: *2020-001400-41*. Studiennummer des Sponsors: *BNT113-01.* BioNTech SE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001400-41, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

145. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored*

atezolizumab study (IMBRELLA B): *2018-003352-20*. Studiennummer des Sponsors: *BO40729*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

146. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy*: *2017-002474-39*. Studiennummer des Sponsors: *VBN-01*. VACCIBODY A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

147. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, asso*: *2018-002382-19*. Studiennummer des Sponsors: *PDC-LUNG-101*. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002382-19, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

148. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with*: *2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

149. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally a*: *2019-004542-15*. Studiennummer des Sponsors: *SGN22E-003*. Seattle Genetics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

150. EU-Clinical Trials Register 0. *CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide*: *2016-002736-33*. Studiennummer des Sponsors: *ET16-073*. CENTRE LEON BERARD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

151. EU-Clinical Trials Register 0. *c-TRAK TN: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast*: *2017-000508-92*. Studiennummer des Sponsors: *ICR-CTSU/2016/10058*. The Institute of Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2017-000508-92, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

152. EU-Clinical Trials Register 0. *LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or*: *2019-001979-36*. Studiennummer des Sponsors: *J2G-MC-JZJC.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

153. EU-Clinical Trials Register 0. *OPEN LABEL, MULTICENTER PHASE II STUDY OF THE C5A-ANTIBODY IFX-1 ALONE OR IFX-1 + PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-1- OR PD-L1-RESISTANT/REFRACTORY LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC CUTANEOUS SQUAMOU*: *2020-000864-42*. Studiennummer des Sponsors: *IFX-1-P2.8.* InflaRx GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000864-42, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

154. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 1b/II Trial of Checkpoint Inhibitor (Pembrolizumab an Anti PD-1 Antibody) Plus Standard IMRT in HPV Induced Stage III Squamous Cell Carcinoma of Anus*: *2017-002300-27*. Studiennummer des Sponsors: *SPON1529-16.* Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002300-27, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

155. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who*: *2017-002310-31*. Studiennummer des Sponsors: *INCB24360-303.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

156. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma*: *2019-003839-33*. Studiennummer des Sponsors: *UC-GMP/1908.* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003839-33, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

157. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinu*: *2018-003959-37*. Studiennummer des Sponsors: *NC-6004-009.* NanoCarrier Co, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003959-37, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

158. EU-Clinical Trials Register 0. *REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer*: *2014-003090-42*. Studiennummer des Sponsors: *1417-LCG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003090-42, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
159. EU-Clinical Trials Register 0. *Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types*: *2016-002260-14*. Studiennummer des Sponsors: *UC-0105/1612*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
160. EU-Clinical Trials Register 0. *SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *2014-003673-42*. Studiennummer des Sponsors: *MM-121-01-02-09*. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
161. EU-Clinical Trials Register 0. *The CAPER study: A Phase Ib clinical trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in metastatic Renal cell carcinoma (CAPER Trial)*: *2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *CFTSp148*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004314-17, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
162. EU-Clinical Trials Register 0. *TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE)*: *2018-003612-45*. Studiennummer des Sponsors: *A9001502*. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
163. 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://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
164. WHO ICTRP 2019. *A continuation study of atezolizumab in different tumor types*: *2018-003352-20*. Studiennummer des Sponsors: *BO40729*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
165. WHO ICTRP 2019. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-*

UMIN000034302. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

166. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-173807*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

167. WHO ICTRP 2019. *Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427;427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

168. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial to test whether cyclophosphamide (a type of chemotherapy drug) and pembrolizumab (a drug therapy that stimulates the immune system) together have an effect of cancer of the kidney that has spread to other areas of the body*: *2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *CFTSp148*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004314-17-GB, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

169. WHO ICTRP 2020. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Studiennummer des Sponsors: *KN-035;A4061079*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

170. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Studiennummer des Sponsors: *1606017369*. Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

171. WHO ICTRP 2020. *A phase III study trying to find out whether proactive coaching will make patients feel better who take sunitinib, a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinibfor their kidney cancer which is either advanced, or has already spread*: *2016-000399-28*. Studiennummer des Sponsors: *AIO-NZK-0115/ass*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

172. WHO ICTRP 2020. *A pilot study of patients with oligometastases from breast cancer treated with stereotactic ablative body radiosurgery in combination with the anti-PD-1 antibody MK-3475*. Studiennummer des Sponsors: *ACTRN12614001181695 Nil.* Peter MacCallum Cancer Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001181695, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
173. WHO ICTRP 2020. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Studiennummer des Sponsors: *SGN2FF-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
174. WHO ICTRP 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730 / 2014-002526-12*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
175. WHO ICTRP 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Studiennummer des Sponsors: *Keynote-A23;CDX1140-01*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
176. WHO ICTRP 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-939;EDP1503-101*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
177. WHO ICTRP 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Studiennummer des Sponsors: *950P1V02.* Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
178. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Studiennummer des Sponsors: *PCYC-1128-CA.* Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
179. WHO ICTRP 2020. *A study to investigate the use of pazopanib and MK-3475 together to treat kidney cancer*: *2013-003785-14*. Studiennummer des Sponsors: *200249.* Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

180. WHO ICTRP 2020. *Adoptive Cell Therapy With (LN-145) in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Transitional Cell Cancer Who Have Failed Cisplatin-Based Chemotherapy*: *NCT03935347*. Studiennummer des Sponsors: *P30CA16056OD;I 77218.* Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935347, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

181. WHO ICTRP 2020. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01416;RG1717068;P30CA015704;9611*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

182. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 18-190.* Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

183. WHO ICTRP 2020. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Studiennummer des Sponsors: *A4061096.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

184. WHO ICTRP 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. Studiennummer des Sponsors: *EC2017/1678.* University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

185. WHO ICTRP 2020. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02909452*. Studiennummer des Sponsors: *SNDX-275-0141.* Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

186. WHO ICTRP 2020. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Studiennummer des Sponsors: *ACTRN12618000132246.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246,

abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

187. WHO ICTRP 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*. Studiennummer des Sponsors: *FT500-101*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

188. WHO ICTRP 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. Studiennummer des Sponsors: *GB1275-1101 (KEYNOTE-A36).* GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

189. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

190. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

191. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-581;E7080-G000-307.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

192. WHO ICTRP 2020. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. Studiennummer des Sponsors: *18537*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

193. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894 / 2017-002259-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

194. WHO ICTRP 2020. *Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy*: *2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-564*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

195. WHO ICTRP 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Studiennummer des Sponsors: *IUSCC-0551*. Roberto Pili (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

196. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Studiennummer des Sponsors: *BTCRC GU14-003*. Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

197. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00017492*. Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

198. WHO ICTRP 2020. *Predictive and progonstic biomarkers of nivolumab and pembrolizumab treatment in Renal cell and urothelial carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-UMIN000025086*. Kanazawa University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025086, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

199. WHO ICTRP 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Studiennummer des Sponsors: *2014-085;14P.524*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

200. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-018;PZP034A2101;200249*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

201. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: *GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
202. WHO ICTRP 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Studiennummer des Sponsors: *SC103*. Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
203. WHO ICTRP 2020. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 24360-202/ ECHO-202*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
204. WHO ICTRP 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427 / 2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors:- **.** The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262427, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
205. WHO ICTRP 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01155;Pro20170000453;051707;P30CA072720;051707*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
206. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Studiennummer des Sponsors: *1166212*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
207. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

208. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: *J1L-AM-JZGA;AM0010-001;17159.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
209. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: *J1L-AM-JZGA;AM0010-001;17159.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
210. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A*: *2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03A;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
211. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03B*: *2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-03B;145564.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
212. WHO ICTRP 2021. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Studiennummer des Sponsors: *OZM-065.* Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
213. WHO ICTRP 2021. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: *BBI-DSP7888-102CI.* Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
214. WHO ICTRP 2021. *A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer*: *NCT03288545*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-869;KEYNOTE KN-869;SGN22E-002.* Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288545, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

215. WHO ICTRP 2021. *A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer*: *NCT03288545*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-869;KEYNOTE KN-869;SGN22E-002.* Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288545, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
216. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
217. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
218. WHO ICTRP 2021. *A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT04691375*. Studiennummer des Sponsors: *PY314-1-01.* Pionyr Immunotherapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
219. WHO ICTRP 2021. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Studiennummer des Sponsors: *DUET-4;XmAb22841-01.* Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
220. WHO ICTRP 2021. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Studiennummer des Sponsors: *DUET-4;XmAb22841-01.* Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
221. WHO ICTRP 2021. *A trial to see the effect of cyclophosphamide and pembrolizumab on cancer in the kidney that has spread further into the body*: *2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN95900287 known;CPMS 42424, IRAS 257309.* Christie Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95900287, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

222. WHO ICTRP 2021. *A trial to see the effect of cyclophosphamide and pembrolizumab on cancer in the kidney that has spread further into the body*: *2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN95900287 known;CPMS 42424, IRAS 257309.* Christie Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95900287, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

223. WHO ICTRP 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Studiennummer des Sponsors: *2020-A01103-36;WP-2019-03.* Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764487, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

224. WHO ICTRP 2021. *Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis*. Studiennummer des Sponsors: *NL9473.* Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL9473, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

225. WHO ICTRP 2021. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Studiennummer des Sponsors: *Mk3475 Keynote 741;INCB 01158-101*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

226. WHO ICTRP 2021. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Studiennummer des Sponsors: *A4061096.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

227. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

228. WHO ICTRP 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Studiennummer des Sponsors: *CPI-006-001.* Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

229. WHO ICTRP 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Studiennummer des Sponsors: *20149171;53963;ANZUP1601*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

230. WHO ICTRP 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01816;9712;P30CA015704;RG3117000;9712*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

231. WHO ICTRP 2021. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. Studiennummer des Sponsors: *MISP# 52587;IIT15PLK02;MCC-18536*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

232. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-01064;Winship4955-20;P30CA138292;STUDY00000009*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

233. WHO ICTRP 2021. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-581;E7080-G000-307*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

234. WHO ICTRP 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. Studiennummer des Sponsors: *OCR26353;IRB201902411*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

235. WHO ICTRP 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. Studiennummer des Sponsors: *Keynote MK3475-823;MRx0518-I-002*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

236. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-B61;122,753*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

237. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01984;15-703;9676;9676;U01CA062490;UM1CA186644;UM1CA186709;NCI-2014-01984*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

238. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01984;15-703;9676;9676;U01CA062490;UM1CA186644;UM1CA186709;NCI-2014-01984*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

239. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Studiennummer des Sponsors: *39110-107*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

240. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427;427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

241. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-00545;2015-0948;2015-0948*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

242. WHO ICTRP 2021. *pembrolizumab plus axitinib trial*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCT1061200062*. Kawada Tatsushi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1061200062,

abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

243. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

244. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

245. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-02128;197017*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370509, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

246. 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: **-.** Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

247. WHO ICTRP 2021. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. Studiennummer des Sponsors: *2016-2961*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

248. WHO ICTRP 2021. *Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies*: *NCT04902040*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2021-03489;2020-0296;2020-0296*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

249. WHO ICTRP 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*:

NCT03228667. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Population.

250. WHO ICTRP 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Population.

251. WHO ICTRP 2021. *REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers*: *NCT04913025 / 2021-002060-47*. Studiennummer des Sponsors: **-.** University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

252. WHO ICTRP 2021. *Role of PRoactivE Coaching on PAtient REported Outcome in Advanced or Metastatic RCC Treated With Sunitinib or a Combination of Pembrolizumab + Axitinib or Avelumab + Axitinib in First Line Therapy*: *NCT03013946 / 2016-000399-28*. Studiennummer des Sponsors: **-.** AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013946, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A9 - Studienstatus.

253. WHO ICTRP 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685 / 2013-004072-36*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

254. WHO ICTRP 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. Studiennummer des Sponsors: *4R44CA250824-02;ONC-392-001*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

255. WHO ICTRP 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. Studiennummer des Sponsors: *R44CA250824-01;ONC-392-001*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526, abgerufen am: 16.09.2021.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

256. WHO ICTRP 2021. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: *GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
257. WHO ICTRP 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-00693;2014-0640;2014-0640*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
258. WHO ICTRP 2021. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Studiennummer des Sponsors: *15/143*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
259. WHO ICTRP 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23*. Studiennummer des Sponsors: **-.** ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
260. WHO ICTRP 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23*. Studiennummer des Sponsors: **-.** ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
261. WHO ICTRP 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Studiennummer des Sponsors: *MK3475 KEYNOTE A99;Ph 1 INBRX-106*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
262. WHO ICTRP 2021. *Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies*: *NCT04913337*. Studiennummer des Sponsors: *707-IO-101*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

263. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344 / 2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
264. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
265. WHO ICTRP 2021. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Studiennummer des Sponsors: *SC103*. Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
266. WHO ICTRP 2021. *Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04374877*. Studiennummer des Sponsors: *KNC16;SRF388-101*. Surface Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
267. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
268. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.
269. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am:

16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

270. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: **-.** Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

271. WHO ICTRP 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Studiennummer des Sponsors: *A4061097.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

272. WHO ICTRP 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Studiennummer des Sponsors: *A4061097.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

273. WHO ICTRP 2021. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01155;Pro20170000453;051707;P30CA072720;Pro20170000453.* Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

274. WHO ICTRP 2021. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-00653;15002;15002.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963, abgerufen am: 16.09.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

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 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-245 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 4-245 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 307

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie wurde durchgeführt zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib allein in der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, 1:1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 3 Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Sieben Änderungen des Studienprotokolls wurden durchgeführt. Die ersten vier Änderungen vor dem ersten Datenschnitt (IA1 06.12.2018, erste Interimsanalyse ORR und DOR), die fünfte und sechste Änderung zwischen dem ersten und dem zweiten Datenschnitt (IA2 15.11.2019, erste Interimsanalyse PFS und OS, finale Analyse ORR) und die siebte Änderung zwischen dem zweiten und dem dritten Datenschnitt (IA3 28.08.2020, finale Analyse PFS, zweite Interimsanalyse OS). **Änderung 1 (26.09.2016)** • Wie von der EMA gefordert, wurden der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Toxizität abbrachen, und die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von Toxizität als neue sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Die Charakterisierung der Populationspharmakokinetik von Pembrolizumab wurde als exploratives Ziel hinzugefügt. • Ausschlusskriterium 19 wurde geändert und Ausschlusskriterium 20 wurde in der Synopse und Abschnitt 9.3.2 hinzugefügt, um den Ausschluss von Patienten mit einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Steroidbehandlung erfordert, und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		den Ausschluss von Patienten mit aktueller Pneumonitis zu verdeutlichen.
		• Ausschlusskriterium 26 wurde hinzugefügt, um Männer auszuschließen, die sich nicht bereit erklären, die im Protokoll angegebenen Verhütungsmethoden anzuwenden.
		
		Änderung 2 (03.02.2017)
		• Das Ausschlusskriterium 13 wurde für die Studienindikation angepasst (d.h. der Bezug zur Halsschlagader wurde gestrichen)
		• Ausschlusskriterium 27 wurde hinzugefügt, um "bekannte Unverträglichkeiten gegenüber einem der Studienmedikamente (oder einem der Hilfsstoffe)" in der Synopse und in Abschnitt 9.3.2 zu erfassen, wie von den Zulassungsbehörden gefordert.
		• Aufnahme von PFS, bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1, als sekundäres Zielkriterium und sekundärer Endpunkt, wie von den Zulassungsbehörden gefordert.
		• Wie von den Zulassungsbehörden gefordert, wurde die Nachbeobachtungszeit für die Erfassung von SAE-Daten wie folgt verlängert: "SAEs müssen unabhängig von der Kausalitätsbewertung bis zum letzten Besuch und für 120 Tage nach der letzten Dosis des Patienten oder 30 Tage nach der letzten Dosis, wenn der Patient eine neue Krebstherapie beginnt, je nachdem was früher eintritt, erhoben werden".
		• PK- und PK/PD-bezogene explorative Ziele wurden von explorativ zu sekundär umkategorisiert und die folgenden sekundären Endpunkte wurden wie von den Zulassungsbehörden gefordert hinzugefügt:
		  ○ Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Lenvatinib in den Armen A und B.
		  ○ Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Everolimus in Arm A und Pembrolizumab in Arm B
		
		Änderung 3 (10.01.2018)
		• Wie von der EMA gefordert, wurde das Ausschlusskriterium 15 überarbeitet, um das Zeitfenster für kardiovaskuläre Beeinträchtigungen von sechs auf 12 Monate zu verlängern
		• Die Richtlinien zur Dosisanpassung für Pembrolizumab wurden aktualisiert.
		• Die Richtlinien für das Management von Proteinurie, Hypertonie und Blutungen wurden überarbeitet.
		
		Änderung 4 (30.06.2018)
		• Die geplante Studienrekrutierung wurde auf 1050 Patienten (ca. 350 Patienten pro Behandlungsarm) erhöht, um der langsamen Rekrutierung in den ersten 12 Monaten und der hohen Rate an PFS-Ereignissen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Rechnung zu tragen und eine ausreichende Power für Intergruppenvergleiche des OS zu gewährleisten. Die geplante Anzahl der Prüfzentren wurde auf 200 erhöht, um die Verzögerung bei der Studienrekrutierung zu berücksichtigen.
		• Die geschätzte Dauer des Randomisierungszeitraums der Studie wurde auf 43 Monate erhöht (29-monatiger Rekrutierungszeitraum; 14-monatiger Nachbeobachtungszeitraum). Die Gesamtstudiendauer wurde auf 53 Monate erhöht.
		• Es wurden spezifische Bedingungen hinzugefügt, unter denen Patienten in Behandlungsarm B (Lenvatinib + Pembrolizumab) nach Absetzen oder Beendigung der Behandlung mit Pembrolizumab in dieser Studie eine Wiederholungsbehandlung mit Pembrolizumab mit oder ohne Lenvatinib erhalten konnten, die als zweite Kursphase bezeichnet wird.
		• Ausschlusskriteriums Nr. 2 wurde überarbeitet, zur Klarstellung, dass Metastasen des zentralen Nervensystems (nicht nur Hirnmetastasen) für mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung stabil sein müssen.
		• Ausschlusskriterium Nr. 28 wurde hinzugefügt, um Patienten auszuschließen, die eine allogene Gewebe- / Festkörpertransplantation gemäß der aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab erhalten haben.
		• Der Abschnitt "Management der Proteinurie" wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Lenvatinib/Sunitinib im Falle eines nephrotischen Syndroms abgesetzt werden muss, um sich an die Hinweise in der aktuellen globalen Prüfarztbroschüre für Lenvatinib anzupassen.
		• Zwei Interimsanalysen wurden hinzugenommen:
		  ○ Eine geplante Interimsanalyse zur ORR und DOR wurde hinzugefügt, um die ersten 88 behandelten Patienten aus dem Behandlungsarm B (Lenvatinib + Pembrolizumab) einzuschließen, die eine mediane Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten für die DOR abgeschlossen hatten.
		  ○ Eine geplante Interimsanalyse zum OS wurde hinzugefügt, die zum Zeitpunkt der primären Analyse zum PFS durchgeführt werden sollte.
		• Für die primäre Analyse des PFS wurde das α für alle Vergleiche auf 0,0499 gesenkt, aufgrund der Hinzunahme einer Interimsanalyse, der ein α von 0,0001 zugewiesen wurde.
		• Für die Multiplizitätsanpassung wurden die Schwellenwerte de p-Werte für die primäre Analyse des PFS aufgrund der Hinzunahme einer Interimsanalyse geändert.
		
		Änderung 5 (19.12.2018)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Option der zweiten Kursphase für Pembrolizumab wurde auf Wunsch der Gutachter nach der Überprüfung durch die Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedsstaaten im Rahmen des freiwilligen Harmonisierungsverfahrens entfernt. • Aktualisierte Interimsanalyse von ORR und DOR, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse für eine frühe Einreichung in Regionen außerhalb der Zuständigkeit der EMA in Betracht gezogen werden können. **Änderung 6 (10.09.2019)** • Hinzunahme der Interimsanalyse zu PFS und ORR • Hinzunahme der Interimsanalyse zu OS. • Aktualisierte Strategie zur Anpassung der Multiplizität für die Wirksamkeit **Änderung 7 (06.08.2020)** • Streichung des explorativen Zielkriteriums, das PFS anhand des immunbezogenen RECIST (iRECIST)-Systems bei Patienten zu bewerten, die mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab behandelt werden. **Änderung 8 (29.09.2021)** • Hinzunahme des folgenden Textes: Statistische Inferenztests der vordefinierten Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt und der finalen Analyse sind nicht mehr erforderlich. Für die Studie Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib wurden die Erfolgskriterien für die Studienhypothese des OS bei der Interimsanalyse zum dritten Datenschnitt (IA3) erfüllt. Für den Vergleich Lenvatinib plus Everolimus versus Sunitinib erreichte die OS Analyse bei der Interimsanalyse zum dritten Datenschnitt (IA3) keine statistische Signifikanz, und auf der Grundlage der OS Daten war die Wahrscheinlichkeit einer statistischen Signifikanz zum Zeitpunkt der finalen Analyse sehr gering. Daher dienen alle Analysen, die nach dem dritten Datenschnitt durchgeführt werden, nur beschreibenden Zwecken. Das OS Update, das von der Zulassungsbehörde angefragt wurde, wurde zum ungefähren Zeitpunkt der vordefinierten Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt durchgeführt. Ein finales OS Update wird zum ungefähren Zeitpunkt der vordefinierten finalen Analyse auf Anfrage der Zulassungsbehörde durchgeführt. Zusätzliche Analysen können auch danach gemäß dem Ermessen des Sponsors durchgeführt werden, um längere Nachbeobachtungs Ergebnisse zu liefern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Jedes der folgenden Einschlusskriterien muss erfüllt sein:

		1. Histologische oder zytologische Bestätigung eines Nierenzellkarzinoms mit klarzelliger Histologie (die ursprüngliche Gewebediagnose eines Nierenzellkarzinoms ist akzeptabel) 2. Dokumentierter Nachweis eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms 3. Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v. 1.1 entsprechend den folgenden Kriterien: o Läsion von ≥ 1,5 cm Durchmesser in mindestens einer Dimension der kurzen Achse bei Lymphknoten o Nicht-knotige Läsion von ≥ 1,0 cm im größten Durchmesser o Läsion ist für eine erneute Messung mittels Computertomografie / Kernspintomografie geeignet. Läsionen, die mittels externer Strahlentherapie oder lokal-regionaler Therapie wie Radiofrequenzablation behandelt wurden, müssen einen Nachweis der Krankheitsprogression anhand RECIST v. 1.1 erfüllen, um als Zielläsion kategorisiert zu werden. 4. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) 5. Karnofsky Performance Status von ≥ 70 % 6. Adäquat kontrollierter Blutdruck mit oder ohne Einnahme blutdrucksenkender Medikamente (Blutdruck ≤ 150 / 90 mmHg) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb einer Woche vor dem 1. Tag des 1. Behandlungszyklus durfte keine Änderung der antihypertensiven Medikation erfolgen. 7. Adäquate Nierenfunktion definiert als Kreatin ≤ 1,5 × ULN; oder für Patienten mit Kreatin > 1,5 × ULN, ist die berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (gemäß der Cockcroft-Gault-Formel) zulässig 8. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als absolute Zahl der: o Neutrophilen ≥ 1.500 / mm^3, o Thrombozyten ≥ 100.000 / mm^3, o Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl 9. Adäquate Blutgerinnung definiert als INR ≤ 1,5 es sei denn, der Patient erhält eine Therapie mit Antikoagulanzien, solange der INR-Wert im therapeutischen Bereich der beabsichtigten Anwendung von Antikoagulanzien liegt. 10. Adäquate Leberfunktion definiert als: o Bilirubin ≤ 1,5 × ULN (ausgenommen für unkonjungierte Hyperbilirubinämie des Gilbert-Syndroms) und alkalische Phosphatase, o ALT und AST ≤ 3 × ULN (≤ 5 × ULN bei vorhandenen Lebermetastasen) es sei denn, es liegen Knochenmetastasen vor. Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ALP-Werten > 3 × ULN und bekanntem Vorliegen von Knochenmetastasen können eingeschlossen werden. 11. Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung 12. Einwilligung und Fähigkeit sich für die Dauer der Studie genau nach dem Studienprotokoll richten zu können. **Ausschlusskriterien** Trifft eines der folgenden Kriterien zu, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen: 13. Patienten, die eine systemische Krebstherapie für RCC, einschließlich Anti-VEGF-Therapie, oder ein systemisches Prüfpräparat gegen Krebs erhalten haben. Eine vorherige adjuvante Behandlung mit einem Prüfpräparat gegen Krebs ist nicht zulässig, es sei denn, der Prüfarzt kann den Nachweis erbringen, dass der Patient in den Placebo-Arm randomisiert wurde. 14. Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem sind nicht für die Studie geeignet, es sei denn, sie haben eine lokale Therapie (z.B. Ganzhirnbestrahlung, Operation oder Radiochirurgie) abgeschlossen und die Anwendung von Kortikosteroiden für diese Indikation mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgebrochen. Alle Anzeichen (z.B. radiologische Anzeichen) oder Symptome für Metastasen im zentralen Nervensystem müssen für mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung stabil sein. 15. Aktive Malignität (außer Nierenzellkarzinom, abschließend behandeltes Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder ein Zervix- oder Blasenkarzinom in-situ) innerhalb der letzten 24 Monate. Patienten mit einer Vorgeschichte von lokalisierten und low risk Prostatakarzinom sind in der Studie zugelassen, wenn sie mit kurativer Absicht behandelt wurden und innerhalb der letzten fünf Jahre kein PSA-Rezidiv aufgetreten ist. 16. Vorherige Strahlentherapie innerhalb der letzten 21 Tage vor Beginn der Studienbehandlung mit Ausnahme einer palliativen Strahlentherapie bei Knochenläsionen, die zulässig ist, wenn sie zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen wurde. 17. Patienten, die andere Prüfpräparate anwenden, oder die ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Prüfpräparate erhalten haben. 18. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind unter anderem Masern, Mumps, Röteln, Varizellen / Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, BCG und Typhusimpfstoff. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind im Allgemeinen Impfstoffe mit abgetöteten Viren und sind zulässig; intranasale Grippeimpfstoffe (z.B. FluMist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zulässig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		19. Bei Patienten mit einem Ergebnis von > 1 + beim Test auf Proteinurie wird für 24 Stunden Urin für eine quantitative Analyse der Urinproteine gesammelt. Patienten mit einem Urinproteinwert von ≥ 1 g/24-Stunden werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. 20. Nüchtern gemessene Gesamtcholesterin-level > 7,75 mmol/L (> 300 mg/dl) und / oder nüchtern gemessene Triglyceridlevel > 2,5 × ULN. HINWEIS: Diese Patienten können nach Einleitung oder Anpassung der lipidsenkenden Medikation eingeschlossen werden. 21. Unkontrollierter Diabetes definiert als Nüchtern-Glukosewert > 1,5 × ULN. HINWEIS: Diese Patienten können nach Einleitung oder Anpassung der glukosesenkenden Medikation eingeschlossen werden. 22. Verlängerung der QTc-Zeit auf > 480 ms. 23. Patienten, die sich nicht ausreichend von einer Toxizität und / oder Komplikationen einer größeren Operation vor Beginn der Therapie erholt haben. 24. Magen-Darm-Malabsorption, Magen-Darm-Anastomose oder jeglicher anderer Zustand, der laut Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib, Everolimus oder Sunitinib haben könnte. 25. Blutungs- oder thrombotische Störungen oder Patienten mit dem Risiko einer schweren Blutung. Der Grad der Tumorinvasion / Infiltration größerer Blutgefäße sollte wegen des potenziellen Risikos einer schweren Blutung in Verbindung mit einer Tumorschrumpfung / Nekrose nach einer Lenvatinib-Therapie berücksichtigt werden. 26. Klinisch signifikante Hämoptysen oder Tumorblutungen innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 27. Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz größer als NYHA Klasse II, instabile Angina, Myokardinfarkt, zerebraler Gefäßunfall oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit hämodynamischer Instabilität. Folgendes ist ebenfalls ausgeschlossen: o LVEF unterhalb des institutionellen Normalbereichs, bestimmt durch MUGA oder Echokardiogramm. 28. Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen). 29. Patienten, von denen bekannt ist, dass sie positiv für das HIV sind. 30. Bekannte aktive Hepatitis B (z.B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z.B. HCV-RNA [qualitativ] nachgewiesen). 31. Bekannte Anamnese oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		32. Bekannte Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis, die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis. 33. Jeder medizinische oder andere Zustand, der nach Meinung des/der Prüfarztes/Prüfärzte die Teilnahme des Patienten an einer klinischen Studie ausschließen würde. 34. Patienten, bei denen eine Immunschwäche diagnostiziert wurde oder die innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine chronische systemische Steroidtherapie (Dosen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie erhalten haben. Physiologische Dosen von Kortikosteroiden (bis zu 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) können während der Studie verwendet werden. 35. Aktive Autoimmunerkrankung (mit Ausnahme von Psoriasis), die in den letzten zwei Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d.h. mit Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z.B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als eine Form der systemischen Behandlung. 36. Frauen, die zum Zeitpunkt des Screenings oder zu Baseline stillen oder schwanger sind (dokumentiert durch einen positiven Test auf ß-hCG (oder hCG) mit einer Mindestsensitivität von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von ß-hCG [oder hCG]). Eine separate Baseline-Bewertung ist erforderlich, wenn ein negativer Screening-Schwangerschaftstest mehr als 72 Stunden vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde. 37. Weibliche Personen im gebärfähigen Alter*, o die sich nicht bereit erklären, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung für den gesamten Studienzeitraum und für 120 Tage nach Studienabbruch anzuwenden, d.h.: i. völlige Abstinenz (wenn dies ihre bevorzugte und übliche Lebensweise ist) ii. ein IUP oder ein IUS iii. ein empfängnisverhütendes Implantat iv. ein orales Kontrazeptivum** (mit zusätzlicher Barrieremethode) ODER o die keinen vasektomierten Partner mit bestätigter Azoospermie haben. Für Studienzentren außerhalb der EU ist es zulässig, dass, wenn eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung nicht angemessen oder für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten akzeptabel ist, der Patient zustimmen muss, eine medizinisch akzeptable Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden, d.h. doppelte Barrieremethoden der Empfängnisverhütung wie Kondom plus Diaphragma oder Portiokappe / Vaultkappe mit Spermizid. HINWEISE:* Alle Frauen werden als im gebärfähigen Alter betrachtet, es sei denn, sie sind postmenopausal [amenorrhöisch seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten, in der entsprechenden Altersgruppe und ohne andere bekannte oder vermutete Ursache] oder wurden operativ sterilisiert [d.h. bilaterale Tubenligatur, totale Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, alle mit Operation mindestens ein Monat vor der Dosierung]. ** Muss eine stabile Dosis desselben oralen hormonellen Verhütungsmittels für mindestens vier Wochen vor der Verabreichung des Studienmedikaments und für die Dauer der Studie einnehmen. 38. Männer, die keine erfolgreiche Vasektomie hatten (bestätigte Azoospermie) und nicht zustimmen, Kondom + Spermizid zu verwenden ODER eine weibliche Partnerin haben, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllt (d.h. im gebärfähigen Alter ist und während des gesamten Studienzeitraums keine hochwirksame Empfängnisverhütung während des gesamten Studienzeitraums verwendet), beginnend mit der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikaments, es sei denn, sie ist sexuell abstinent. Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Probanden ist. HINWEIS: Abstinenz ist zulässig, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode der Patientin ist. 39. Bekannte Unverträglichkeiten gegenüber einem der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe). 40. Der Patient hatte eine allogene Gewebe- / Festkörpertransplantation.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch 181 Zentren in Nordamerika (41), Europa (93), Asien (41) und Australien (6)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsgruppen** Lenvatinib (Kisplyx®) + Everolimus (Afinitor®) sowie Lenvatinib + Pembrolizumab (Keytruda®) wurden in 21-Tage Zyklen in folgenden Dosierungen verabreicht: • Arm A: Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Everolimus 5 mg (eine 5 mg Tablette, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) • Arm B: Lenvatinib 20 mg (zwei 10 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung) + Pembrolizumab 200 mg (zwei Durchstechflaschen à 4 mL Lösung zur Infusion mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		100 mg Pembrolizumab, Einnahme einmal alle drei Wochen, intravenöse Verabreichung) **Kontrollgruppe** Sunitinib (Sutent®) wurde nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause, in folgender Dosierung verabreicht: • Arm C: Sunitinib 50 mg (zwei 25 mg Kapseln oder vier 12,5 mg Kapseln, Einnahme einmal täglich nach einem Zeitplan von 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Pause, orale Verabreichung)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: • PFS, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bestimmt durch eine IIR gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Die PFS Zensierungsregeln und die Definition des Zeitpunkts der Krankheitsprogression folgen der FDA "Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (2007)" und der EMA "Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (2013)". Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem eine nach RECIST v. 1.1 definierte Krankheitsprogression beobachtet wird, ohne dass mehr als eine adäquate radiologische Beurteilung fehlt. Sekundäre Zielkriterien: • OS, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückzogen und zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren. • ORR, definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch IIR gemäß RECIST v. 1.1. Die ORR wurde für bestätigte CR/PR, sowie für unbestätigte CR/PR berechnet. Bestätigte CR/PR wurde als Primäranalyse für ORR bestimmt. • Verträglichkeit von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Pembrolizumab • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EuroQOL EQ-5D-3L. • PFS2, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bestimmt durch den behandelnden Prüfarztes in der Zweitlinientherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens (je nachdem welches zuerst eintritt). • PFS, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens (je nachdem welches zuerst eintritt). • PK von Pembrolizumab im Vergleich zu historischen Daten. • Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Lenvatinib in den Armen A und B. • Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Everolimus in Arm A und Pembrolizumab in Arm B. Explorative Zielkriterien: • ORR, definiert als der Anteil an Patienten CR oder Partial PR bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1. • DOR, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt an dem ein CR oder PR durch IIR und behandelndem Prüfarzt zum ersten Mal dokumentiert wurde und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. • DCR, definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR oder stabilem Krankheitsverlauf (Stable Disease ≥ 7 Wochen nach Randomisierung) als insgesamt bestes Tumoransprechen, bestimmt durch IIR und behandelndem Prüfarzt. • CBR, definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR oder langfristig stabilem Krankheitsverlauf (Durable Stable Disease ≥ 23 Wochen nach Randomisierung) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch IIR und behandelndem Prüfarzt. • Blutbiomarker und Tumorbiomarker, die mit den Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie korrelieren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Wie von der EMA gefordert, wurden der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Toxizität abbrachen, und die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von Toxizität als neue sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Die Charakterisierung der Populationspharmakokinetik von Pembrolizumab wurde als explorives Ziel hinzugefügt. • Wie von den Zulassungsbehörden gefordert, wurde die Bewertung des PFS, bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien v. 1.1, als sekundäres Zielkriterium und sekundärer Endpunkt aufgenommen. • PK- und PK/PD-bezogene explorative Ziele wurden von explorativ zu sekundär umkategorisiert und die folgenden sekundären Endpunkte wurden wie von den Zulassungsbehörden gefordert hinzugefügt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Lenvatinib in den Armen A und B. ○ Modell-Vorhersage der Clearance und AUC für Everolimus in Arm A und Pembrolizumab in Arm B • Das explorative Zielkriterium, PFS anhand iRECIST bei Patienten zu bewerten, die mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab behandelt werden, wurde gestrichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung beruhte auf den folgenden Annahmen: • Der Mediane PFS von Sunitinib beträgt 12,3 Monate mit einem HR von 0,714 und einer Verbesserung von 40 % (4.9 Monate) des medianen PFS • Bei der Berechnung der Stichprobengröße wird ein jährlicher Verlust der PFS-Ereignisrate von 22 % angenommen. • Da die Studie mehr als einen Vergleich für die primären und sekundären Endpunkte testet, wird ein grafischer Ansatz zum Testen mehrerer Hypothesen verwendet. • Für die beiden PFS-Vergleiche (einer für jeden Testarm) teilt der Sponsor das gesamte Alpha von 0,0499 (2-seitig) als Anfangszuweisungen in α=0,045 für den Vergleich zwischen Arm B und Arm C und α=0,0049 für den Vergleich zwischen Arm A und Arm C auf. • Die Anzahl tatsächlich beobachteter PFS-Ereignisse sollte verwendet werden, um das Hazard-Ratio der beschriebenen Vergleiche zu berechnen. • Die Power der Studie beträgt 90 % bei α=0,045 Basierend auf den oben genannten Annahmen sind insgesamt mindestens 582 PFS-Ereignisse in den 3 Studienarmen für die finalen Analysen erforderlich. Die Anzahl der unter obiger Annahmen bestimmter PFS-Ereignisse wurde mit Hilfe der SAS 9.1 Software berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während des Studienverlaufs gab es vier a priori geplante und im statistischen Analyseplan definierte Datenschnitte: • Zum IA1 am 06.12.2018 wurde die erste Interimsanalyse der ORR und DOR zur Überprüfung der vorläufigen Wirksamkeit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab für eine mögliche Einreichung beim FDA Accelerated Approval Programm durchgeführt. • Zum IA2 am 15.11.2019 wurde die erste Interimsanalyse des OS und PFS sowie die finale Analyse der ORR angesetzt. Die Interimsanalysen sollte etwa vier Monate nach Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt werden, nachdem etwa 80 % der PFS-Ereignisse (310 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 145 Todesfälle (45 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. • Zum IA3 am 28.08.2020 fand die finale Analyse des PFS sowie die zweite Interimsanalyse des OS statt. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen sollten durchgeführt werden, nachdem 100 % der PFS-Ereignisse (388 Ereignisse; bestimmt gemäß IIR) und etwa 182 Todesfälle (60 % der OS-Ereignisse) in den Behandlungsarmen beobachtet wurden. • Die Interimsanalyse zum vierten Datenschnitt wird nicht durchgeführt, da der primäre Endpunkt der Studie bereits mit IA3 erreicht wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines IxRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Everolimus; Arm B: Lenvatinib + Pembrolizumab; Arm C: Sunitinib). Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren „Region“ (zwei Ausprägungen: Region 1 (Westeuropa und Nordamerika) und Region 2 (Rest der Welt) und MSKCC-Risikoscore“ (drei Ausprägungen: Günstig, Intermediär, Ungünstig). Für den Faktor „Region“ umfasst die Ausprägung „Westeuropa und Nordamerika“ Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kanada, die Niederlande, Österreich, Polen, die Schweiz, Spanien, das Vereinigte Königreich und die Vereinigten Staaten von Amerika. Die Ausprägung „Rest der Welt“ umfasst Australien, die Tschechische Republik, Israel, Japan, Korea und die Russische Föderation.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilungssequenz erfolgte durch ein IxRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	• Da es sich um eine Open-Label-Studie handelt, waren weder das Studienpersonal, noch die Patienten hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. • Die Datenintegrität der Studie 307 wurde durch den Datenschutzplan und durch die Betriebs- und Kommunikationspläne, in denen die Operations- und Kommunikationsverfahren festgelegt wurden, die bei der Durchführung jeder Interimsanalyse befolgt wurden, aufrechterhalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**PFS (Progression Free Survival)** • Für die Ermittlung des medianen PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den oben genannten Stratifikationsfaktoren, ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. **OS (Overall Survival)** • Die OS wird, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den oben genannten Stratifikationsfaktoren, ermittelt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den oben genannten Stratifikationsfaktoren, ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. • Die mediane Überlebenszeit und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monate wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für jeden Behandlungsarm berechnet und mit den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. **ORR (Objective Response Rate)** • Die ORR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson wurde für jeden Behandlungsarm berechnet. • Berechnung des p-Wertes mittels CMH-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifikationsfaktoren. • Berechnung der zweiseitigen 95 %-KI für OR und der RD für jeden Vergleich der Behandlungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		DCR (Disease Control Rate) / CBR (Clinical Benefit Rate) / Durable Stable Disease Rate • Die DCR und CBR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson wurde für jeden Behandlungsarm berechnet. • Berechnung des p-Wertes mittels CMH-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifikationsfaktoren. • Berechnung der zweiseitigen 95 %-KI OR und der RD für jeden Vergleich der Behandlungen **Verträglichkeit** • Darstellung mittels deskriptiver Statistik

12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sensitivitätsanalysen für PFS**
		• Geplante Sensitivitätsanalysen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie einer unstratifizierten Cox-Regression für proportionale Hazards, mit der Efron-Methode zur Korrektur von Bindungen durchgeführt, wobei die Behandlungsarme als einzelne Kovariate für die Schätzung der HR einbezogen wurden.
		• Drei zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden wie folgt durchgeführt:
		  ○ Verwendung des tatsächlich gemeldeten Datums der Progression durch IIR oder Tod zur Definition des PFS unabhängig von fehlenden Beurteilungen oder der Verwendung neuer Antikrebsmedikamente (gemäß EMA-Richtlinien).
		  ○ Die Verwendung der Daten der radiologischen Beurteilung durch den Prüfarzt und Tod zur Definition des PFS.
		  ○ Einbeziehung aller Patienten mit Krankheitsprogression und Todesfällen, auch wenn ein Patient mehr als eine verpasste Untersuchung / Tumorbeurteilung hatte.

Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 1 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=1069 • Arm A: N=357 • Arm B: N=355 • Arm C: N=357 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung bekommen haben: N=1047

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• Arm A: N=355 • Arm B: N=352 • Arm C: N=340 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=1069 • Arm A: N=357 • Arm B: N=355 • Arm C: N=357 d) Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N=1047 • Arm A: N=355 • Arm B: N=352 • Arm C: N=340
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Studienarm: Arm A, N=243: • Radiologische Progression: N=123 (34,5 %) • Klinische Progression: N=20 (5,6 %) • Unerwünschte Ereignisse: N=63 (17,6 %) • Entscheidung des Patienten: N=29 (8,1 %) • Loss to Follow-up: N= 0 (0,0 %) • Widerruf der Zustimmung: N=4 (1,1 %) • Andere: N=4 (1,1%) Arm B, N=210 • Radiologische Progression: N=97 (27,3 %) • Klinische Progression: N=19 (5,4 %) • Unerwünschte Ereignisse: N=60 (16,9 %) • Entscheidung des Patienten: N=17 (4,8 %) • Loss to Follow-up: N= 0 (0,0 %) • Widerruf der Zustimmung: N=4 (1,1 %) • Andere: N=13 (3,7%) Arm C, N=273 • Radiologische Progression: N=174 (48,7 %) • Klinische Progression: N=22 (6,2 %) • Unerwünschte Ereignisse: N=41 (11,5 %) • Entscheidung des Patienten: N=23 (6,4 %) • Loss to Follow-up: N= 1 (0,3 %) • Widerruf der Zustimmung: N=9 (2,5 %) • Andere: N=3 (0,8%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Am 13.10.2016 gab der erste Patient seine informierte freiwillige Zustimmung zur Studienteilnahme. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt oder bis zum Widerruf der Einwilligung eines Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle zwölf Wochen bei allen Patienten durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendeten, wurden alle acht Wochen nachbeobachtet bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ß-hCG: Beta-humanes Choriongonadotropin; ALP: Alkaline Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartateaminotransferase; AUC: Area under the Curve; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CBR: Clinical Benefit Rate; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Complete Response (vollständiges Tumroansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); dl: Deziliter; DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension; EU: Europäische Union; EuroQOL: European Quality of Life; FDA: Food and Drug Administration; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; g: Gramm; HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen; hCG: Humanes Choriongonadotropin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); INR: International Normalized Ratio; iRECIST: Immunbezogenes RECIST; IU: International Units; IUP: Intrauterinpessar; IUS: Intrauterinsystem; IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mm^3: Kubikmillimeter; mmHG: Millimeters of Mercury; mmol: Millimolar; ms: Millisekunde; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MUGA: Multiple-gated Acquisition; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PK: Pharmakokinetik; PR: Partial Response (teilweises Tumoransprechen); PSA: Prostate-Specific Antigen; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); RD: Risk Difference (Risikodifferenz); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAE: Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis); ULN: Upper Limit of the Normal (oberer Normwert); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

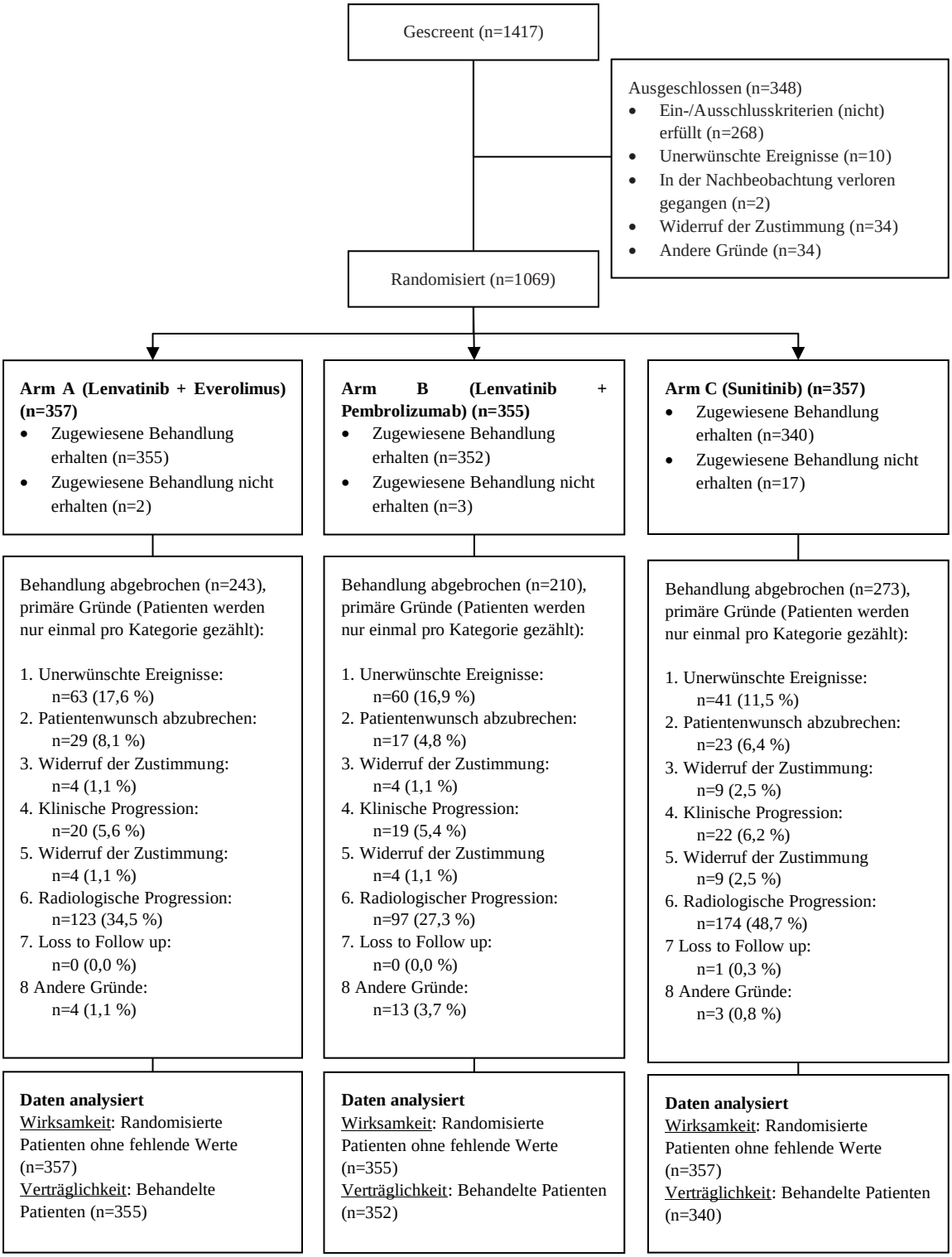

Abbildung 4-195: Flow-Chart der Patienten in der Studie 307

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 426

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR) • Gesamtüberleben Hypothesen: • Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. • Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. **Sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind: • Objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR • Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24 • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit • Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS • Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens Hypothesen: • Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verbesserung der Objektiven Ansprechrate, der Krankheitskontrollrate und der Dauer des Ansprechens.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR • Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L-Fragebogen • Pharmakokinetik von Pembrolizumab • Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene Studie der Phase-III Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom, wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) • Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 am 21. Juli 2016 (Länderspezifisch für Japan)** **Amendment 02 am 03. Oktober 2016 (Länderspezifisch für Frankreich)** **Amendment 03 am 13. März 2017** • Text der Einschlusskriterien 1, 4, 5, 7, 9, 10 und 11 wurde zur Klarstellung überarbeitet und unnötige Schwierigkeiten zu beseitigen. • Text der Ausschlusskriterien 2, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 23, 24 und 28 wurde zur Klarstellung überarbeitet und unnötige Schwierigkeiten zu beseitigen. **Amendment 04 am 21 März 2017 (Länderspezifisch für Japan)** **Amendment 05 am 21 März 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 06 am 08 August 2017 • Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert. • Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben. **Amendment 07 am 17 August 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)** **Amendment 08 am 28 August 2017** • Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert. • Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben. **Amendment 09 am 07 September 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)** **Amendment 10 am 19 Oktober 2017** • Zeitpunkte der Laboruntersuchungen (Prothrombinzeit/ International Normalized Ratio, Chemie, Urinanalyse) und Karnofsky Performance Status (KPS) nach Zyklus 7 wurden geändert von jedem zweiten Zyklus zu jedem Zyklus, damit eine vollständige Bewertung der Sicherheit bei jeder Visite möglich ist **Amendment 11 am 26 Oktober 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)** **Amendment 12 am 03 Mai 2018** • Überarbeitung der Annahmen der Berechnung der Power bzw. des angenommen medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und medianen Gesamtüberlebens basierend auf der Zahl der randomisierten Patienten • Überarbeitung des Triggers für den Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse von 50 % finale Gesamtüberleben-Ereignisse zu 305 Überleben ohne Fortschreiten der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krebserkrankung-Ereignisse und mindestens 7 Monate Follow-up, um eine gewisse Datenreife bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Vorhersagbarkeit des Analysezeitpunktes sicherzustellen • Hinzufügen einer zweiten Zwischenanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, um früher die Möglichkeit zu haben, positive Effekte bei einer gewissen Datenreife zu beobachten • Das initiale α für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und das Gesamtüberleben wurde von 0,1 % und 2,4 % zu 0,2 % und 2,3 % geändert • Die geschätzte Studiendauer wurde zu 44 Monaten geändert • Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24 • Die Definition von stabiler Erkrankung wurde geändert zu stabiler Erkrankung für ≥6 Monate • Aktualisierung der Zensierungsregeln der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Dauer des Ansprechens • Aktualisierung der Kriterien für Tier 2 Sicherheitszielkriterien und Aktualisierung der Liste weiterer Ereignisse, welche als Tier 2 oder Tier 3 Ereignisse gewertet werden **Amendment 13 am 11. Mai 2018 (Länderspezifisch für Frankreich)**
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Fähig und gewillt, eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie zur Verfügung zu stellen. Der Patient durfte auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftigen biomedizinischen Untersuchungen teilzunehmen. 2. Mindestens 18 Jahre am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung 3. Histologisch bestätigte Diagnose von RCC mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Differenzierung. 4. Lokal fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung (z.B. neu diagnostiziertes RCC im Stadium IV gemäß dem American Joint Committee on Cancer) oder rezidivierender Erkrankung. 5. Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt/Radiologen des Prüfzentrums. Zielläsionen, die sich in einem vorher bestrahlten Bereich befinden, werden als messbar betrachtet, wenn eine Progression in einer solchen Läsion nachgewiesen wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Keine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenes RCC 7. Bereitstellung einer neuen oder archivierten Gewebeprobe einer kürzlich gewonnen Kern- oder Exzisionsbiopsie einer vorher nicht bestrahlten Tumorläsion. Formalin-fixierte, paraffineingebettete Gewebeblöcke werden Schnitten gegenüber bevorzugt. 8. KPS ≥ 70 %, festgestellt innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung. 9. Patienten die eine resorptive Knochentherapie erhalten, mussten die Therapie mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung begonnen haben. 10. Adäquate Organfunktion definiert wie folgt und alle Screening-Tests sollten innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung durchgeführt werden: Hämatologische Parameter: o Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1.500/mm3 oder ≥ 1,5 x 109/L o Blutplättchen ≥ 100.000/mm3 oder 100 x 109 \L o Hämoglobin ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L ohne Transfusion von roten Blutkörperchen innerhalb von 2 Wochen nach dem Screeningtest Nierenparameter: o Serumkreatinin ≤ 1,5 x Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN) ODER berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 40mL/min für Patienten mit Kreatinin Level > 1,5 x institutionellem ULN o Urinprotein < 2+ gemessen durch einen Urinteststreifen. Falls der Teststreifen ≥ 2+ ist, dann muss das 24 Stunden Urinprotein < 2g sein, oder das Urinprotein-Kreatin-Verhältnis (UPC) muss < 2 sein Leberparameter: o Serum Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5 x ULN ODER Direkt-Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit Gesamt-Bilirubin Level > 1,5 ULN o Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x ULN Gerinnungsparameter: o International Normalized Ratio oder Prothrombinzeit ≤ 1,5 x ULN, außer der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, so lange Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit innerhalb der therapeutischen Spanne bei einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beabsichtigten Verwendung von Gerinnungshemmern liegen 11. Gebärfähige Patientinnen mussten, 72 Stunden vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation, einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest notwendig. 12. Gebärfähige Patientinnen müssen sich dazu bereiterklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden. Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist. 13. Männliche fruchtbare Patienten müssen sich dazu bereiterklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden. Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Gegenwärtige Teilnahme und Erhalt von Studientherapie oder Teilnahme an einer Studie eines Prüfmedikaments und Erhalt einer Studientherapie oder Benutzung eines Prüfgerätes innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung. 2. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, oder Patient hat sich nicht von unerwünschten Ereignissen aufgrund der vorherigen Behandlung erholt. 3. Vorangegangene Therapie mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-PD-L2 Medikament oder mit einem Antikörper, der auf irgendwelche andere immunregulierende Rezeptoren oder Mechanismen abzielt. Beispiele solcher Antikörper beinhalten (aber beschränken sich nicht auf) Antikörper gegen IDO, PD-L1, IL-2R und GITR. 4. Vorangegangene systemische Krebstherapie für RCC (z.B. VEGF/VEGFR, Chemotherapie oder gegen mTOR gerichtete Medikamente) Bemerkung: Vorangegangene neoadjuvante/adjuvante Therapie gegen RCC ist akzeptabel, falls mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen. 5. Vergangene schwerwiegende hypersensitive Reaktion auf Axitinib oder Sunitinib 6. Diagnostizierte Immunschwäche ODER Erhalt einer systemischen Steroidtherapie, welche den physiologischen Kortikosteroid-Level überschreitet oder irgendeine andere Form einer immunsuppressiven

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung, ausgenommen ist der Fall einer Therapie aufgrund Metastasen des zentralen Nervensystems. 7. Aktive Autoimmunerkrankung, welche innerhalb der letzten beiden Jahre vor Randomisierung einer systemischen Behandlung bedurfte ODER eine vergangene dokumentierte klinische schwerwiegende Autoimmunerkrankung 8. Weitere bekannte Malignität, die fortgeschritten ist oder eine aktive Therapie innerhalb der letzten drei Jahre erforderte. Bemerkung: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächiges Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ wie Brustkrebs in situ sind akzeptabel, wenn sie einer potenziellen kurativen Therapie unterzogen wurden. 9. Bekannte aktive ZNS Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, wenn sie radiologisch stabil sind, also ohne den Nachweis einer Progression innerhalb von mindestens 4 Wochen (festgestellt durch eine wiederholte bildgebende Verfahren in der Screening Phase), klinisch stabil sind und ohne die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens 14 Tage vor Randomisierung sind. 10. Vorherige (nicht-infektiöse) Pneumonitis, welche Steroide nötig machte, oder gegenwärtige Pneumonitis 11. Aktive Infektion, welche eine systemische Therapie erfordert 12. Bekannte vorangegangen HIV-Infektion Bemerkung: HIV 1- und/oder HIV 2-Antikörper-Tests sind nötig, falls der Prüfarzt Grund zur Annahme hat, dass der Patient eine HIV-Infektion hat oder dies anderweitig durch lokale Richtlinien erforderlich ist. 13. Bekannte vorangegangene Hepatitis B oder bekannte aktive Hepatitis C Bemerkung: HCV RNA Tests sind nicht notwendig in den Ländern, in denen die lokale Regelversorgung nur Hepatitis C Antikörper Tests als Nachweis für den Hepatitis C Status verwendet 14. Lebendvirusimpfung innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung 15. Klinisch signifikante gastrointestinale (GI) Abnormität; darin enthalten: o Malabsorption, vollständige Magenresektion, oder irgendein anderer Zustand, der die Absorption von oral aufgenommenen Medikamenten beeinflussen könnte. o Aktive GI Blutung, nachgewiesen durch Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten ohne Nachweis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von Auflösung dokumentiert durch Endoskopie oder Kolonoskopie o Intraluminale metastatische Läsion mit vermuteter Blutung, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa oder andere GI Zustände in Verbindung mit einem erhöhten Perforationsrisiko 16. QT Intervall berichtigt um die Herzfrequenz (QTc) ≥ 480 msec 17. 17. Eine der folgenden kardiovaskulären Zustände innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung: o Myokardinfarkt o Instabile Angina Pectoris o Kardiale Angioplastie oder Verwendung von Stents o Koronarer/peripherer Arterien Bypassgraft o Kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach New York Heart Association o Zerebrovaskulärer Unfall oder transitorische ischämische Attacke 18. Vorangegangene tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening 19. Schlecht kontrollierter Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure, SBP) ≥ 150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure, DBP) ≥ 90 mm Hg Bemerkung: Die Messung des Blutdrucks (Blood Pressure, BP) basiert auf einem Durchschnitt von 3 Messungen in einem Abstand von mindestens 2 Minuten. Patienten mit BP ≥ 150/90 mm Hg beim anfänglichen Screening können mit anti-blutdrucksteigernden Medikamenten behandelt werden, um einen gut kontrollierten Status zu erreichen und sind geeignet mit erneut beurteiltem SBP/DBP von < 150/90 mm Hg 20. Nachweis von unzureichender Wundheilung. 21. Aktive Blutungsstörungen oder andere vorangegangene signifikante Blutungsepisoden innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung 22. Bluthusten innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung 23. Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten oder Nahrung, die bekanntlich starke Cytochrom P450 (CYP3A4/5) Inhibitoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol, und Grapefruit oder Grapefruitsaft Bemerkung: Die topische Anwendung dieser Medikamente, wie 2 % Ketoconazol Creme ist erlaubt 24. Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Medikamenten, die bekanntlich starke CYP3A4/5 Induktoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanneskraut; oder Medikamente mit bekanntem proarrythmischem Potenzial 25. Vorangegangener oder gegenwärtiger Nachweis irgendeiner Erkrankung, Therapie oder Abnormitäten von Laborparametern, die das Ergebnis der Studie oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinflussen könnten, oder es aus Sicht des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten ist, an der Studie teilzunehmen 26. Bekannte psychiatrische Störung oder Drogenmissbrauch, welche die Einhaltung der Anforderungen an die Studie beeinflussen würde 27. Vorangegangene Organtransplantation 28. Schwanger oder stillend oder erwartete Zeugung eines Kindes innerhalb der prognostizierten Studiendauer, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Studienbehandlung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 124 Studienzentren in 16 Ländern: Brasilien (6), Kanada (4), Tschechien (6), Frankreich (13), Deutschland (8), Ungarn (7), Irland (3), Japan (23), Südkorea (2), Polen (5), Russland (6), Spanien (4), Taiwan (3), Ukraine (6), Großbritannien (4), USA (24)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm:** Kombination von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich. **Vergleichsarm:** Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR (d.h. die Zeit von der Randomisierung bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt) • Gesamtüberleben (d.h. die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache) **Sekundäre Zielkriterien:** Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen sowie die Objektive Ansprechrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung für ≥ 6 Monate sowie die Krankheitskontrollrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Dauer des Ansprechens, die Zeit vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten dokumentierten Nachweis von vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum Fortschreiten der Erkrankung per RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt • Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24 • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit • Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS • Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 06 am 08 August 2017** • Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert. • Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben. **Amendment 12 am 3. Mai 2018** • Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12,18 und 24
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) und den Vergleichsarm (Sunitinib) randomisiert. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben sind die primären Endpunkte der Studie. Es war eine Fallzahl von 840 geplant, die folgende Berechnung der Power basiert jedoch auf der Zahl der randomisierten Patienten (N = 861). Für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen und einer Zwischenanalyse bei ungefähr 75 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen, hat die Studie ungefähr 99 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,60 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib) bei einem α = 0,2 % (einseitig) festzustellen. Die Berechnung nimmt eine HSD α-Spending-Funktion mit γ = -2 an, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 0,2 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen für die erste Zwischenanalyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und die finale Analyse werden mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 404 finalen Gesamtüberleben-Ereignissen und 2 Zwischenanalysen (bei ungefähr 48 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 1 und 74 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 2), hat die Studie ungefähr 80 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,75 bei einem α = 2,3 % (einseitig) festzustellen. Die Berechnung verwendet eine lineare α-Spending-Funktion mit einem festen α-Spending von 0,0001 bei Zwischenanalyse 1 und das übrige α-Spending wird approximiert durch eine HSD α-Spending-Funktion mit γ = -4, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 2,3 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen wird mit 43 Monaten nach Studienbeginn prognostiziert. Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen für die erste und zweite Zwischenanalyse wird mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden weiteren Annahmen: • Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Vergleichsarm und das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 33 Monaten im Vergleichsarm (Annahmen des medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberlebens in der Kontrollgruppe basieren auf den Daten von Sunitinib aus der Studie CheckMate 214) • Jährliche Abbruchrate von 10 % für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und 1 % für das Gesamtüberleben • Rekrutierungszeitraum von 15 Monaten mit monatlichem Zuwachs von 40 bis 60 Patienten in den ersten 3 Monaten und monatlichem Zuwachs von ungefähr 60 Patienten nach den ersten 3 Monaten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Zweck der ersten Zwischenanalyse ist die Untersuchung der Wirksamkeit für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben. Die erste Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, um mindestens eine Power von 90 % zu gewährleisten. Des Weiteren müssen alle Patienten für mindestens 7 Monate beobachtet wurden, um ein ausreichendes Follow-up für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Objektive Ansprechrate sicherzustellen. Es wird prognostiziert, dass ungefähr 22 Monate nach Studienbeginn die beiden benötigten Kriterien erfüllt sind. Im unerwarteten Fall, dass nach einer Follow-up-Zeit von 7 Monaten nach Studienbeginn weniger als 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, wird die Zwischenanalyse so lange verschoben werden, bis 305

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse stattgefunden haben. Der Zweck der zweiten Zwischenanalyse ist die finale Analyse, falls bei der ersten Zwischenanalyse keine Überlegenheit für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte und die zweite Untersuchung der Wirksamkeit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die zweite Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 74 % der für die finale Analyse benötigten Gesamtüberleben-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) eingetreten sind, erwartungsgemäß 31 Monate nach Studienbeginn. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind. Ein vorzeitiger Studienabbruch tritt aufgrund folgender Kriterien ein: • Zwecklosigkeit oder Sicherheit auf Empfehlung des externen Data Monitoring Commitees (eDMC) • Qualität oder Quantität der Datenaufzeichnung ist ungenau oder unvollständig • Schlechte Einhaltung von Protokoll- und regulatorischen Voraussetzungen • Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Reaktionen auf Medikamente in dieser oder anderen Studien weist auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für den Patienten hin. • Pläne zur Modifizierung oder Beendigung der Entwicklung des Studienmedikaments • Im Falle der Entscheidung des Sponsors, das Studienmedikament nicht länger zur Verfügung zu stellen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS)/ Interaktives Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstiges Risiko versus intermediäres Risiko versus ungünstiges Risiko) und nach geographischer Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme der unverblindeten Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung der Patienten hatten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Auswertungspopulationen** <u>Intention-to-treat (ITT)</u> Die ITT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. <u>All Subjects as Treated (ASaT)</u> Die ASaT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. <u>Full Analysis Set (FAS)</u> Die FAS Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. **Primäre Wirksamkeitszielkriterien:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR ○ Analysepopulation: ITT-Population

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode ○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt ○ Schätzung des Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt • Gesamtüberleben ○ Analysepopulation: ITT-Population ○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode ○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt ○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt ○ Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien: • Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR ○ Analysepopulation: ITT-Population ○ Schätzung der Risikodifferenz inklusive zugehörigem 95 %-KI mittels stratifizierter Miettinen und Nurminen Methode ○ Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet • Dauer des Ansprechens ○ Analysepopulation: Patienten der ITT-Population mit vollständigem oder partiellem Ansprechen ○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode • Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24 • Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS ○ Analysepopulation: FAS Population ○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode ○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt ○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt • Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ C30-Fragenbogens ○ Analysepopulation: FAS Population ○ Longitudinale und deskriptive Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Zielkriterien: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR • Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L Fragebogen • Pharmakokinetik von Pembrolizumab • Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren, und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen. **Sicherheitszielkriterien:** Unerwünschte Ereignisse kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0; Schweregrad nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.0 Tier 1: • Analysepopulation: ASaT-Population (alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation) • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert • Deskriptive Statistik Tier 2: • Analysepopulation: ASaT-Population • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI • Deskriptive Statistik Tier 3: • Analysepopulation: ASaT-Population • Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für die primären Endpunkte werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: • Geschlecht (Weiblich versus Männlich) • Alter (< 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre) • Geographische Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt) • PD-L1 Status [Combined Positive Score (CPS) < 1 versus CPS ≥ 1] • Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) • IMDC Risikokategorie (Günstiges Risiko versus Intermediäres Risiko versus Ungünstiges Risiko, Günstiges Risiko versus Intermediäres/Ungünstiges Risiko)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Sensitivitätsanalysen:
		• Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten
		  o Analysepopulation: ITT-Population gesamt
		  o Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode
		  o Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt
		• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten beurteilt durch ein BICR
		
		<u>Weitere Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u>
		Situation 1: keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert
		• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung
		• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung
		• Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung, falls Patient mit Studienmedikation behandelt wird; Progression zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs
		Situation 2: kein Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert
		• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird
		• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird
		• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung
		Situation 3: Progression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung
		• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod
		• Sensitivitätsanalyse 1: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod
		• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod
		Situation 4: Progression oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen
		• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod
		• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen
		• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod

Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Interventionsarm: a) 432 b) 429 c) 432 Vergleichsarm: a) 429 b) 425 c) 429
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 06. Oktober 2016 initiiert. Datenschnitt 1: 24. August 2018 Datenschnitt 2: 02. Januar 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
MSD Sharp & Dohme GmbH 2019		

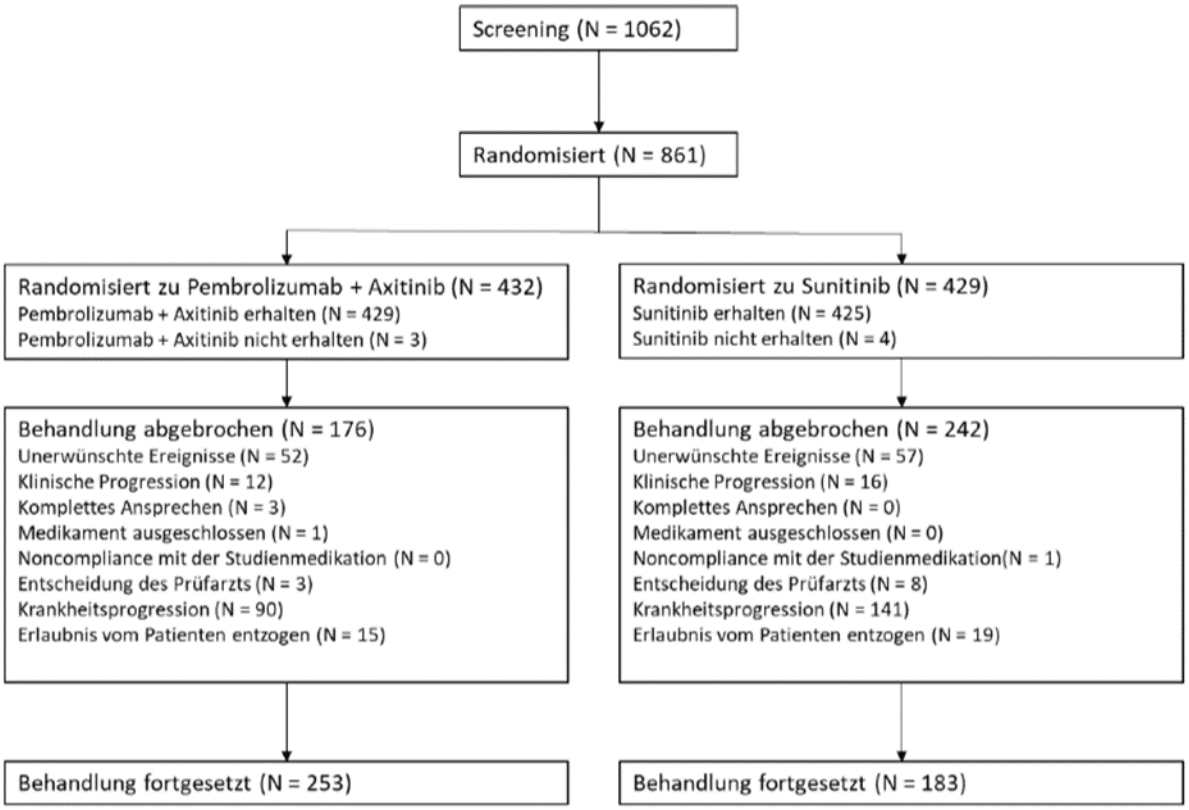

Abbildung 4-196: Flow-Chart der Patienten in der Studie KEYNOTE 426
Quelle: MSD Sharp & Dohme GmbH 2019

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 307

Studie: 307

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on file: Clinical Study Report, E7080-G000-307 (Eisai Inc. 2021)	307

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) durchgeführt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) 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 307 ist im Sinne der EbM als sehr gut anzusehen, da die Randomisierung zentral unter Verwendung eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) 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. 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 Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (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 v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Endpunkt OS beschrieben (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) – 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 Patienten umfasst. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)

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 aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. Dies entspricht mehr als 70 aber weniger als 95 % der Patienten 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 FKSI-DRS ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des FKSI-DRS vorlag. 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 FKSI-DRS als hoch eingestuft.

Endpunkt: European Organization 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 erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. Dies entspricht mehr als 70 aber weniger als 95 % der Patienten 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 – Symptomatik ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – 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 erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D VAS vorlag. Dies entspricht mehr als 70 aber weniger als 95 % der Patienten 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 aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EQ-5D VAS vorlag. 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 Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

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 aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30vorlag. Dies entspricht mehr als 70 aber weniger als 95 % der Patienten 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 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus ist als hoch einzustufen. Die Analysen erfolgten auf Basis aller randomisierten Patienten, für die mindestens eine Auswertung des EORTC QLQ-C30 vorlag. 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 EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus 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 Safety Analysis Sets (SAS), in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. 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. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Untersuchung der Verträglichkeitsparameter zur Verfügung stand. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE 426

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Die Beschreibung der Verzerrungsaspekte der für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 426 findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019).	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Behandelnde Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE 426 war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 426 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkten lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 426 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, kommt es zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Studienbericht der KEYNOTE 426 wird ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, kommt es zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Studienbericht der KEYNOTE 426 wird ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z.B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: