

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belzutifan (WELIREG®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	39
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	39
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	85
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	89
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	89
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	92
4.3.1.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	92
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT	98
4.3.1.3.1.2.3	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT	105
4.3.1.3.1.2.4	Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT	121
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	124
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	124
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT.....	133
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT	133
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT	141
4.3.1.3.1.4.3	Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – RCT	157
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	163
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	167
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	179
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	186
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	186
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	186
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	187
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	188
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	188
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	191
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	191
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	192
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	193
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	193
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	194
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	195
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	196
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	196
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	197

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	197
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	198
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	198
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	199
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	204
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	204
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	204
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	204
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	204
4.6	Referenzliste.....	205
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	212
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	215
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	217
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	218
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	225
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	233
Anhang 4-G	: Weitere Ergebnisse	251

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Zielpopulation der Studie LITESPARK 005	19
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	30
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	39
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	51
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den co-primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005	54
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	57
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für LITESPARK 005	81
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	89
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	92
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-34: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie LITESPARK 005	102
Tabelle 4-35: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie LITESPARK 005	103
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	121
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	124
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	133
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	141
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	142
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)	157
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	158
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	165
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Gesamtüberleben	169
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	170
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.....	171
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	172

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	173
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	174
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	175
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	177
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	178
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	188
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	190
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	192
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	193
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	193

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	194
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	196
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	203
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LITESPARK 005.....	226
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LITESPARK 005	234

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	56
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie LITESPARK 005	91
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005	94
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005	96
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005	97
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie LITESPARK 005	101
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie LITESPARK 005	102
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	110
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	111
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	112
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	113
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	114
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	115
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	116

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	117
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den FKSI-DRS der Studie LITESPARK 005	118
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS der Studie LITESPARK 005	119
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	127
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	128
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	129
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	130
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	131
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005	132
Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie LITESPARK 005	137
Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 005	138
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie LITESPARK 005	139
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie LITESPARK 005	140
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005	147
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoxie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005	148
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005	150

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005.	151
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005.	152
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005	153
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoxie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005	154
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende ECI der Studie LITESPARK 005	160
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie LITESPARK 005	161
Abbildung 38 (Anhang): Flow-Chart der Studie LITESPARK 005	232

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-Umwandlungs-Enzym)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AKT	Proteinkinase B
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Coronavirus Disease
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
dFDR	Double False Discovery Rate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECI	Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
EuroQoL	European Quality of Life
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FKSI-15	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – 15 Items
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
PD-(L)1	Programmed Cell Death – (Ligand) 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen

Abkürzung	Bedeutung
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TORC1	Target of Rapamycin Complex 1
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VerfO	Verfahrensordnung
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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Everolimus für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.4).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Absatz (Abs.) 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie LITESPARK 005 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Belzutifan (WELIREG®) einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Cabozantinib • Everolimus • Lenvatinib in Kombination mit Everolimus • Sunitinib unter Berücksichtigung der Vortherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität^a • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und

die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die co-primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Belzutifan stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie LITESPARK 005 zur Verfügung. Die Studie LITESPARK 005 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan gegenüber der Therapie mit Everolimus bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC), das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit Programmed Cell Death–(Ligand) 1 (PD-[L]1)-Inhibitor und zielgerichteter Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)-Therapie progredient ist. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.

Die Randomisierung der Gesamtpopulation in die beiden Studienarme erfolgte stratifiziert nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (1 vs. 2-3).

Die Studie LITESPARK 005 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 01. November 2022, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 13. Juni 2023, Interimsanalyse 2 – präspezifiziert; finaler Datenschnitt 15. April 2024 – präspezifiziert). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (15. April 2024) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Zielpopulation der Studie LITESPARK 005

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
Mortalität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^b	n (%)	[95 %-KI]	N^b	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Gesamtüberleben	188	128 (68,1)	21,8 [17,4; 25,8]	182	125 (68,7)	18,1 [14,2; 23,9]	0,94 [0,74; 1,21]	0,650
Morbidität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^b	n (%)	[95 %-KI]	N^b	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben	188	156 (83,0)	4,6 [3,5; 7,3]	182	137 (75,3)	5,4 [3,8; 6,5]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	188	155 (82,4)	8,8 [6,4; 12,7]	182	180 (98,9)	5,7 [4,7; 6,8]	0,56 [0,45; 0,70]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^g	n (%)	[95 %-KI]	N^g	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	178	126 (70,8)	1,9 [1,1; 2,1]	164	124 (75,6)	1,9 [1,0; 2,0]	0,80 [0,62; 1,03]	0,086
Übelkeit und Erbrechen	178	80 (44,9)	11,9 [6,4; 26,0]	164	66 (40,2)	10,0 [3,7; 15,4]	0,89 [0,64; 1,25]	0,510
Schmerzen	178	105 (59,0)	3,8 [2,1; 5,3]	164	106 (64,6)	2,8 [1,9; 3,0]	0,73 [0,55; 0,96]	0,023
Atemnot (Dyspnoe)	178	87 (48,9)	8,2 [3,7; 17,5]	164	84 (51,2)	3,7 [2,8; 7,9]	0,77 [0,57; 1,05]	0,101
Schlaflosigkeit	178	81 (45,5)	11,1 [5,5; 24,8]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,6]	0,64 [0,47; 0,87]	0,005
Appetitverlust	178	76 (42,7)	17,4 [9,3; 27,6]	164	88 (53,7)	3,7 [2,8; 4,7]	0,51 [0,37; 0,70]	< 0,001
Verstopfung	178	78 (43,8)	15,7 [4,8; 24,9]	164	59 (36,0)	13,0 [9,0; 16,9]	1,14 [0,81; 1,61]	0,443
Diarrhö	178	59 (33,1)	21,6 [8,2; -]	164	73 (44,5)	5,6 [3,7; 13,8]	0,53 [0,37; 0,75]	< 0,001

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

Studie:	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 6 Punkte im FKSI-DRS								
Total	179	62 (34,6)	27,2 [17,7; -]	165	60 (36,4)	10,1 [7,5; 16,7]	0,66 [0,46; 0,95]	0,027
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	179	86 (48,0)	9,3 [7,4; 20,3]	164	67 (40,9)	10,2 [5,5; 16,6]	0,90 [0,65; 1,25]	0,528
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
	N^g	Patient:innen mit Ereignis^h n (%)	Mediane Ereignis- zeit^{c,d} [95 %-KI]	N^g	Patient:innen mit Ereignis^h n (%)	Mediane Ereignis- zeit^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio^e [95 %-KI]	p-Wert^{e,f}
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	178	114 (64,0)	4,6 [2,8; 5,6]	164	99 (60,4)	2,8 [1,9; 4,5]	0,77 [0,59; 1,02]	0,071
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	178	100 (56,2)	4,8 [2,8; 11,1]	164	100 (61,0)	3,1 [2,6; 4,9]	0,76 [0,57; 1,01]	0,060
Rollenfunktion	178	114 (64,0)	2,8 [1,9; 4,6]	164	110 (67,1)	1,9 [1,7; 2,8]	0,80 [0,61; 1,04]	0,097
Emotionale Funktion	178	91 (51,1)	6,4 [3,7; 15,7]	164	80 (48,8)	4,5 [2,8; 8,3]	0,86 [0,63; 1,17]	0,330
Kognitive Funktion	178	121 (68,0)	2,8 [1,9; 4,2]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,5]	1,13 [0,86; 1,50]	0,371
Soziale Funktion	178	97 (54,5)	4,8 [2,8; 12,0]	164	98 (59,8)	2,8 [1,9; 4,6]	0,76 [0,57; 1,00]	0,054
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
	Nⁱ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit^d [95 %-KI]	Nⁱ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit^d [95 %-KI]	Hazard Ratio^j [95 %-KI]	p-Wert^{d,f}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	186	83 (44,6)	98,9 [58,9; -]	177	69 (39,0)	69,3 [51,1; 122,6]	0,93 [0,67; 1,29]	0,651
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	186	123 (66,1)	27,9 [16,1; 38,7]	177	105 (59,3)	20,1 [14,9; 29,1]	0,88 [0,67; 1,15]	0,340
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	186	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	177	25 (14,1)	Nicht erreicht [104,3; -]	0,35 [0,17; 0,70]	0,003
a: Datenschnitt: 15. April 2024								
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien								
c: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Regressions-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate								
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
g: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien mit Baseline-Erhebung								
h: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. die erste Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS bzw. für die erste Verschlechterung um 6 Punkte oder mehr gegenüber Baseline für den FKSI-DRS Total Score								
i: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien								
j: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan	Everolimus	Belzutifan vs. Everolimus
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,74; 1,21]; $p = 0,650$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, im Median bei 21,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 18,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 66,5 % im Interventions- und 64,3 % im Kontrollarm sowie zu Monat 24 46,3 % im Interventions- und 42,9 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie LITESPARK 005. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,92]; $p = 0,008$). Das entspricht einer Verringerung des Progress-Risikos für Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Diese Vorteile zeigen sich ebenfalls in den beiden Sensitivitätsanalysen und bestätigen somit die Robustheit der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann hinsichtlich der Progression von einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,70]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 8,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 5,7 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist als hoch zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (QLQ-C30) in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,96]; $p = 0,023$), Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87]; $p = 0,005$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,70]; $p < 0,001$) sowie Diarrhö (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,75]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan. Die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 6 Punkte lässt sich im Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan feststellen (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; $p = 0,027$).

Beim Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL – 5 Dimensions (EQ-5D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung der

Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ausgegangen werden. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patient:innen und deren Alltagsbewältigung. Dies ist, in Kombination mit dem Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich der Vermeidung von Progressen und des Hinauszögerns von belastenden Folgetherapien, von besonderer Bedeutung für die Patient:innen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder beim Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,17; 0,70]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber der zVT.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie LITESPARK 005 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber Everolimus bei der Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Insgesamt erweist sich Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei der Krankheitssymptomatik sowie bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zugunsten von Belzutifan. Darüber hinaus ermöglicht die Anwendung von Belzutifan eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Progresses, wodurch weniger

Patient:innen eine Folgetherapie benötigen, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellt. Als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich dabei für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention. Dies ist für das vorliegende, mit bis zu vier Vortherapien stark vorbehandelte Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Zusammenfassend wird die ausgeprägte Wirksamkeit von Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzt durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, welches gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich Therapieabbrüchen (Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) aufweist.

Mit Belzutifan steht somit eine weitere Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC zur Verfügung, welche aufgrund ihres neuartigen Wirkmechanismus einen wichtigen Beitrag zur Handhabung der im Indikationsgebiet weit verbreiteten Therapieresistenzen leistet.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan im Vergleich zur zVT zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich zur zVT bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstzulassung von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, beträgt die empfohlene Dosis von Belzutifan 120 mg (3 Tabletten à 40 mg) einmal täglich oral. Die Patient:innen sollten mit Belzutifan (WELIREG®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden [1].

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-087 die zVT für das Anwendungsgebiet „Belzutifan ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC) nach vorheriger sequenzieller oder kombinierter Therapie mit einem PD-1/L1-Checkpoint-Inhibitor und einem VEGF-TKI bei Erwachsenen angezeigt“, wie folgt fest [2]:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Axitinib,
- Cabozantinib,
- Everolimus,
- Lenvatinib in Kombination mit Everolimus,
- Sunitinib,

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Anpassung dieses ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligem Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist“. Die Änderung des Anwendungsgebietes hat nach Auffassung von MSD keine Implikationen auf die zVT. Laut S3-Leitlinie konnte sich, wie auch vom G-BA in der Beratung dargelegt, in der Drittlinietherapie bisher kein Behandlungsstandard etablieren. So werden in der Leitlinie für die Drittlinienbehandlung des metastasierten klarzelligem RCC lediglich Empfehlungen mit dem Grad „Expertenkonsens“ ausgesprochen. Es sollten Substanzen gegeben werden, welche in der Vortherapie nicht enthalten waren. Es gilt das Prinzip der Sequenztherapie, bei Versagen einer Therapie soll also prinzipiell eine Folgetherapie angeboten werden. Bei der Auswahl der Systemtherapie ist die Berücksichtigung der Vortherapie essenziell [3], was sich auch in der durch den G-BA bestimmten zVT widerspiegelt [2]. Die vom G-BA benannte zVT bildet somit weiterhin das in der Leitlinie vorgeschlagene Behandlungsschema für Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren

Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, ab (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Everolimus für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT [2]. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Studie LITESPARK 005 ermöglicht einen direkten Vergleich von Belzutifan zu der vom G-BA benannten zVT Everolimus. Durch den Einsatz von Everolimus als Komparator erhalten alle Patient:innen der Studie LITESPARK 005 eine Therapie, welche ein in den Vortherapien noch nicht behandeltes therapeutisches Target adressiert. So setzt Belzutifan an dem therapeutischen Target Hypoxie-induzierbarer-Faktor (HIF)-2 α an, Everolimus an mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR). Die Vortherapien zielten auf PD-(L)1 und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/VEGF-Rezeptoren (VEGFR) ab. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit deutschen und europäischen Leitlinien [4, 5], siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der vom G-BA benannten zVT und die Single-Komparator-Studie LITESPARK 005 stellt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zVT dar.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.4). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [7].

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

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.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Die Prüfintervention ist Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral eingenommen werden muss [1].

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-087 die zVT zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC) nach vorheriger sequenzieller oder kombinierter Therapie mit einem PD-1/L1-Checkpoint-Inhibitor und einem VEGF-TKI bei Erwachsenen angezeigt, wie folgt fest [2]:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Axitinib,
- Cabozantinib,
- Everolimus,
- Lenvatinib in Kombination mit Everolimus,
- Sunitinib,

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Anpassung dieses ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligem Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist“. Die Änderung des Anwendungsgebietes hat nach Auffassung von MSD keine Implikationen auf die zVT Laut S3-Leitlinie konnte sich, wie auch vom G-BA in der Beratung dargelegt, in der Drittlinietherapie bisher kein Behandlungsstandard etablieren. So werden in der Leitlinie für die Drittlinienbehandlung des metastasierten klarzelligem RCC lediglich Empfehlungen mit dem Grad „Expertenkonsens“ ausgesprochen. Es sollten Substanzen gegeben werden, welche

in der Vortherapie nicht enthalten waren. Es gilt das Prinzip der Sequenztherapie, bei Versagen einer Therapie soll also prinzipiell eine Folgetherapie angeboten werden. Bei der Auswahl der Systemtherapie ist die Berücksichtigung der Vortherapie essenziell [3], was sich auch in der durch den G-BA bestimmten zVT widerspiegelt [2]. Die vom G-BA benannte zVT bildet somit weiterhin das in der Leitlinie vorgeschlagene Behandlungsschema für Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, ab (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Belzutifan (WELIREG®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird [1].

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Belzutifan (WELIREG®) einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral [1]	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Cabozantinib • Everolimus • Lenvatinib in Kombination mit Everolimus • Sunitinib unter Berücksichtigung der Vortherapie	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität^a • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

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 systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet [8]. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMICE-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

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

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des jeweiligen Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und – wenn nötig – wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool hinzugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

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

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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.

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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [7].

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Progressionsfreies Überleben^a</u> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – FKSI-DRS – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Objektive Ansprechrates – Zeit bis zum Ansprechen – Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunktkategorie	Endpunkte
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse – Schwere unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ – C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [9]. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt [6, 7].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom stellt eine Tumorerkrankung mit schlechter Überlebensprognose dar, die medikamentöse Therapie ist in der Regel palliativ. Das primäre Ziel der palliativen Tumorthherapie ist neben der Verlängerung des Lebens die Kontrolle der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität [10]. Gemäß S3-Leitlinie ist zur adäquaten Beurteilung der Zielerreichung das Ansprechen des Nierenzellkarzinoms auf die Systemtherapie in regelmäßigen Abständen, in der Regel mittels Bildgebung, zu überprüfen [3]. Im Falle eines Therapieversagens sind weitere Behandlungsmaßnahmen sowie gegebenenfalls die Beendigung der nicht mehr wirksamen Therapie notwendig, der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ermöglicht so die frühzeitige Anpassung der Therapie [3, 11, 12]. Darüber hinaus ist ein Progress der Erkrankung in der Regel mit einer Verschlechterung oder Intensivierung der bestehenden Symptome verbunden oder es treten neue Symptome auf. Diese Veränderungen werden durch das Wachstum des Tumors oder durch die Ausbreitung in

angrenzende oder weiter entfernte Organe verursacht. Die effektive Tumorkontrolle bzw. die Verzögerung des Tumorwachstums ist somit für Patient:innen von großer Bedeutung: So kann einerseits die Zeitspanne ohne neue belastende Nebenwirkungen oder Umstellungen des Behandlungsablaufs einer Folgetherapie ausgedehnt werden und andererseits eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund der stärkeren Symptomatik verzögert werden. Die Erfassung des Progressionsfreien Überlebens gilt in onkologischen Studien als Standard [13] und auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sieht in einem längeren rezidivfreien Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen [14]. Die EMA bewertet das Progressionsfreie Überleben neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als einen klinisch relevanten und patientenrelevanten Endpunkt, was auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie beruht. Dies gilt auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens, falls keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt [15].

Neben der physischen Belastung stellt sowohl der tatsächliche Nachweis einer Progression als auch die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine erhebliche psychosoziale Belastung für die Patient:innen dar [16, 17]. So leiden etwa ein Drittel aller Krebspatient:innen aufgrund der andauernden Angst vor einer Progression unter einer mentalen Erkrankung [16]. Diese Belastung kann gemildert werden, wenn ein Ansprechen des Tumors festgestellt wird oder eine möglichst langanhaltende Progressionsfreiheit erreicht wird. Für Patient:innen mit Nierenzellkarzinom stellt das Progressionsfreie Überleben einen der wichtigsten Endpunkte dar, sie nehmen das Verzögern der Krankheitsprogression als Vorteil wahr [18, 19].

Zusammenfassend führt die Progression des Tumors in der Regel zum Einsatz einer belastenden Folgetherapie sowie zu einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, weshalb der Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patient:innen verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod werden als erste Folgetherapie systemische onkologische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können [20]. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 [21], FKSI-DRS [22] und die EQ-5D VAS [23].

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden [21, 24-26]. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen [27].

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt [28]. Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder

totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet [28, 29]. Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert [30]. Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen [30]. Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt [29, 31-33].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren [34]. Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen [35]. Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann [36]. Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie [35].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird [37]. Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann [37]. Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen [38, 39].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen [40]. Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden [41]. Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung [42, 43].

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö [44]. Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe [10, 45]. In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt [10].

FKSI-DRS

Der FKSI-DRS ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung spezifischer Symptome von Patient:innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [46]. Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert [47, 48]. Er stellt eine Subskala des Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – 15 Items (FKSI-15) dar und umfasst 9 der 15 Fragen [22]. Die 9 Fragen erfassen spezifische Symptome des Nierenzellkarzinoms zu Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Der FKSI-DRS ist ein in der Indikation des Nierenzellkarzinoms häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität bestätigt wurde [22, 49]. Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.

Im Folgenden werden die einzelnen Items des FKSI-DRS näher erläutert:

Energielosigkeit

Insbesondere beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom äußert sich Energielosigkeit in Ermüdung, Schläfrigkeit oder Schwäche und einem starken Ruhebedürfnis der Patient:innen. Die Erkrankung selbst oder/und die Begleiterscheinungen der Krebstherapie können dafür ursächlich sein [50]. Energielosigkeit kann die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patient:innen stark beeinflussen [51]. Energielosigkeit lässt sich nur schwer behandeln und ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das ihre Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz deutlich beeinträchtigen kann.

Schmerzen

Beim Nierenzellkarzinom können lokal bedingte Symptome als Flankenschmerzen auftreten [5]. Doch insbesondere Metastasierungen, wie zum Beispiel Knochenmetastasen, können zu erheblichen Schmerzen bei Patient:innen führen [52]. Körperlicher Schmerz wird von den Patient:innen als sehr belastend empfunden, obwohl generell das Schmerzempfinden als subjektiv gewertet wird. Neben dem körperlichen Schmerz spielen zudem auch die psychischen Auswirkungen eine große Rolle. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität von Krebspatient:innen sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen [38, 39].

Gewichtsverlust

Eine Begleiterscheinung bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist unter anderem auch eine Gewichtsabnahme, die besonders im palliativen Setting der Erkrankung zunimmt [53]. Die Gründe dafür können zum einen eine anstrengende Therapie sein oder zum anderen auch das Fortschreiten der Erkrankung. Mit einem Gewichtsverlust geht auch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit einher, die eine anhaltende Erschöpfung der Patient:innen verursachen kann [28].

Knochenschmerzen

Knochenmetastasen sind nach den Lungenmetastasen der zweithäufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Häufig treten diese in tragenden Skelettabschnitten, zum Beispiel im Achsenskelett, proximalen Femur und proximalen Humerus auf [3]. Wenn Knochenmetastasen Druck auf die Schmerzrezeptoren der Knochenhäute ausüben, entsteht für die Patient:innen ein Knochenschmerz, der meist zunächst bei körperlicher Belastung auftritt. Knochenschmerzen können jedoch auch zu einem für die Patient:innen belastenden Dauerschmerz führen und auch Knochenbrüche können darauf zurückzuführen sein [52].

Erschöpfung

Die Ursache von Erschöpfung bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann zum einen die Krebserkrankung selbst, aber auch Begleiterscheinungen der Krebstherapie sein. Eine dauerhafte Erschöpfung bei einer Krebserkrankung wird als „Fatigue“ bezeichnet. Die Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Krebspatient:innen [50]. Die Fatigue wird von Patient:innen als Erschöpfungs- und Müdigkeitsgefühl beschrieben, das auch die Leistungsfähigkeit verringert. Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen [28].

Kurzatmigkeit

Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom kann es durch die Bildung von Metastasen zu Symptomen wie persistierender Kurzatmigkeit, Atemnot (Dyspnoe) oder Husten kommen. Lungenmetastasen sind der häufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom [3]. Kurzatmigkeit stellt für Patient:innen ein sehr unangenehmes Gefühl dar, da diese nur mit Mühe atmen können, was von dem Gefühl begleitet werden kann, nicht

genügend Luft zu bekommen [40]. Aufgrund dessen gehört die Kurzatmigkeit zu den Symptomen, die von Patient:innen als am schlimmsten wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen.

Husten

Der Husten tritt ähnlich wie das Symptom der Kurzatmigkeit meist durch Metastasen in der Lunge auf. Lungenmetastasen gelten als häufigster Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom [3]. Nicht nur der Husten selbst kann für die Patient:innen belastend sein, sondern Husten kann auch zu weiteren Beeinträchtigungen wie Schlafstörungen führen und kann aufgrund der Geräusche auch ein psychosoziales Problem darstellen, das die Lebensqualität der Patient:innen stark einschränkt.

Hämaturie

Blut im Urin, also eine Hämaturie, kann bei Patient:innen mit Nierenzellkarzinom durch den Primärtumor oder durch dessen Metastasen bedingt sein. Dies stellt ein häufiges Problem und ein klassisches Spätsymptom des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar. Es kann eine endoskopische Ausräumung notwendig werden, wenn es zu Blutungskomplikationen, wie zum Beispiel Flankenschmerzen kommt [3].

Einschränkungen durch Fieber

Patient:innen mit Nierenzellkarzinom leiden oftmals auch an grippeähnlichen Symptomen wie beispielsweise Fieber und Müdigkeit [5]. Diese Symptome können Patient:innen neben der Tumorthherapie zusätzlich schwächen.

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [54, 55]. Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen und akzeptiert [47, 48]. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [56]. Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt [57]. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current health-related quality of life“ dar [54]. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt [9]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können [20]. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 [21].

Im Folgenden wird der globale Gesundheitsstatus und die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patient:innen und ihre Lebensqualität näher erläutert.

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung der Patient:innen, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen machen sich im alltäglichen Leben bemerkbar, wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen

stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden [58].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei [59]. Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk [3].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug [60]. Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert [61], die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken [3].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen [62]. Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von der Krebserkrankung beeinflusst werden, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion [3, 63]. Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten [64]. Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt [65].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen [3]. In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschten Ereignisse Gesamtraten umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende ECI und Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Die Patient:innen werden bei den Auswertungen derjenigen Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine

Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (15. April 2024). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie LITESPARK 005 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-19.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechrates zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko (RR) mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Bei Ereignisraten $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Arm wird das Peto-Odds-Ratio anstatt des RR angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen-und-Nurminen-Methode ausgewertet wird [66].

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Objektive Ansprechrates und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS)

ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung [Standard Deviation, SD]), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zum nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False-Discovery-Rate (FDR)-Methodik [67] bzw. auf Ebene der PT anhand der Double-False-Discovery-Rate (dFDR)-Methodik [68] berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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.

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

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.

Bei der Analyse des co-primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005 werden zur Überprüfung der Robustheit zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die sich gegenüber der Hauptanalyse im Zensierungsmechanismus unterscheiden (siehe Tabelle 4-6).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 berichtet.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den co-primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2
<i>Situation – Zensierungsmechanismen</i>			
Krankheitsprogression oder Tod nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbeurteilung und vor einer neuen Krebstherapie, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes
Krankheitsprogression oder Tod unmittelbar nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbeurteilungen oder nach einer neuen Krebstherapie, falls zutreffend	Zensierung bei der letzten Krankheitsbeurteilung vor ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbeurteilungen und einer neuen Krebstherapie, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes
Kein Ereignis; keine neue Krebstherapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Ereignis bei Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen als komplettes Ansprechen; ansonsten Zensierung bei der letzten Krankheitsbeurteilung, wenn der/die Patient:in noch eine Studienbehandlung erhält oder die Studienbehandlung abgeschlossen hat
Kein Ereignis; neue Krebstherapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Krebstherapie	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Ereignis zum Zeitpunkt der neuen Krebstherapie

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.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppen

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt sowie Subgruppen, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppen für die co-primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen geprüft.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die in Tabelle 4-5 angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt.

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppen entsprechend des zuvor beschriebenen Vorgehens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [7]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

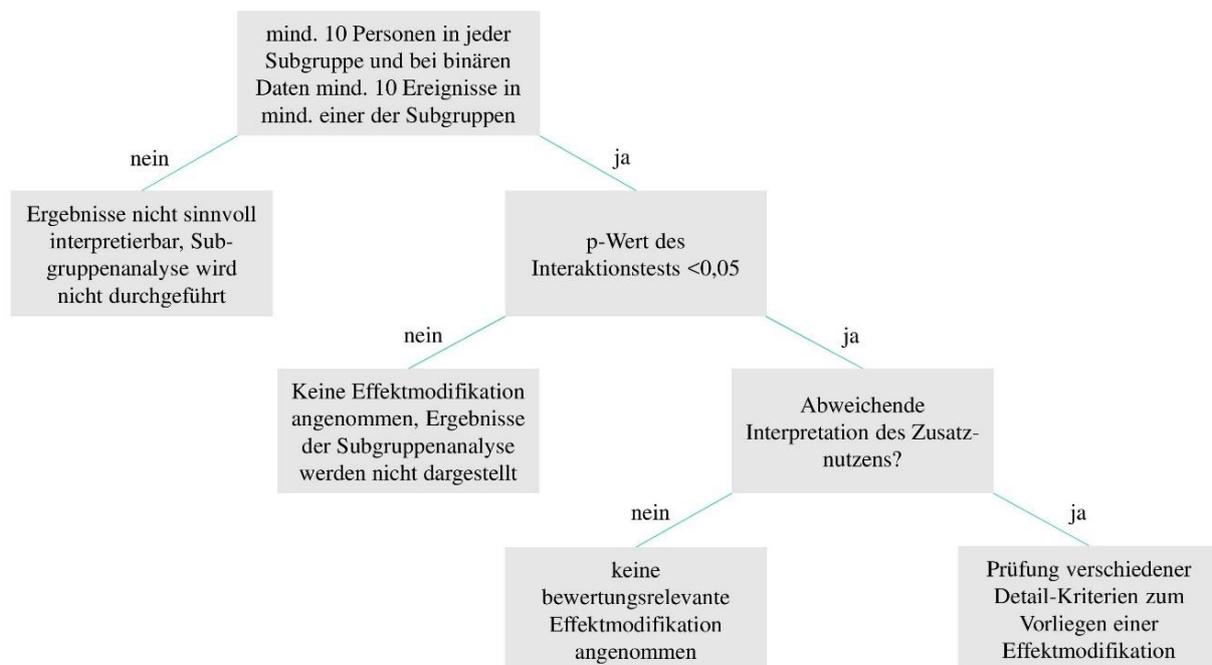


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-7 genannten Kriterien erfüllt sind [7]. Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dokuments wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [69, 70]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerFO des G-BA [6] Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT wird zusätzlich folgende Subgruppe von besonderem Interesse dargestellt:

- IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)

Für die co-primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär/schlecht)
- Abstammung (weiß vs. nicht weiß)
- Anzahl vorheriger Therapielinien (2 vs. 3-4)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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.

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

vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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.

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
LITESPARK 005	Ja	Ja	Laufend	geschätzte Studiendauer: 02/2020 - 09/2025 Datenschnitte: Interimsanalyse 1: 01. November 2022 Interimsanalyse 2: 13. Juni 2023 Finale Analyse: 15. April 2024	<u>Arm 1:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich <u>Arm 2:</u> Everolimus 10 mg oral einmal täglich
LITESPARK 013	Nein	Ja	Laufend	geschätzte Studiendauer: 08/2022 - 02/2023 Datenschnitte: Finale Analyse: 10. Februar 2023	<u>Arm 1:</u> Belzutifan 200 mg oral einmal täglich <u>Arm 2:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich
LITESPARK 024	Nein	Ja	Laufend ^a	geschätzte Studiendauer: 08/2022 - 09/2028	<u>Part 1:</u> <u>Arm 1.1:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich + Palbociclib 75 mg oral einmal täglich jeweils für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause (28-Tages-Zyklen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<u>Arm 1.2:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich + Palbociclib 100 mg oral einmal täglich jeweils für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause (28-Tages-Zyklen) <u>Arm 1.3:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich + Palbociclib 125 mg oral einmal täglich jeweils für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause (28-Tages-Zyklen) <u>Part 2:</u> <u>Arm 2.1:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich + Palbociclib ^b oral einmal täglich jeweils für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause (28-Tages-Zyklen) <u>Arm 2.2:</u> Belzutifan 120 mg oral einmal täglich
a: Die Rekrutierung der Studie LITESPARK 024 ist derzeit noch nicht abgeschlossen b: Palbociclib wird in der Part 1 ermittelten Dosierung verabreicht mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 03. Februar 2025.

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
LITESPARK 013	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
LITESPARK 024	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belzutifan ergab insgesamt 134 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 39) wurden die verbleibenden 95 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 93 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 2 Publikationen erfüllte 1 Publikation die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3). Es handelt sich hierbei um eine Publikation der Studie LITESPARK 005 [71].

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

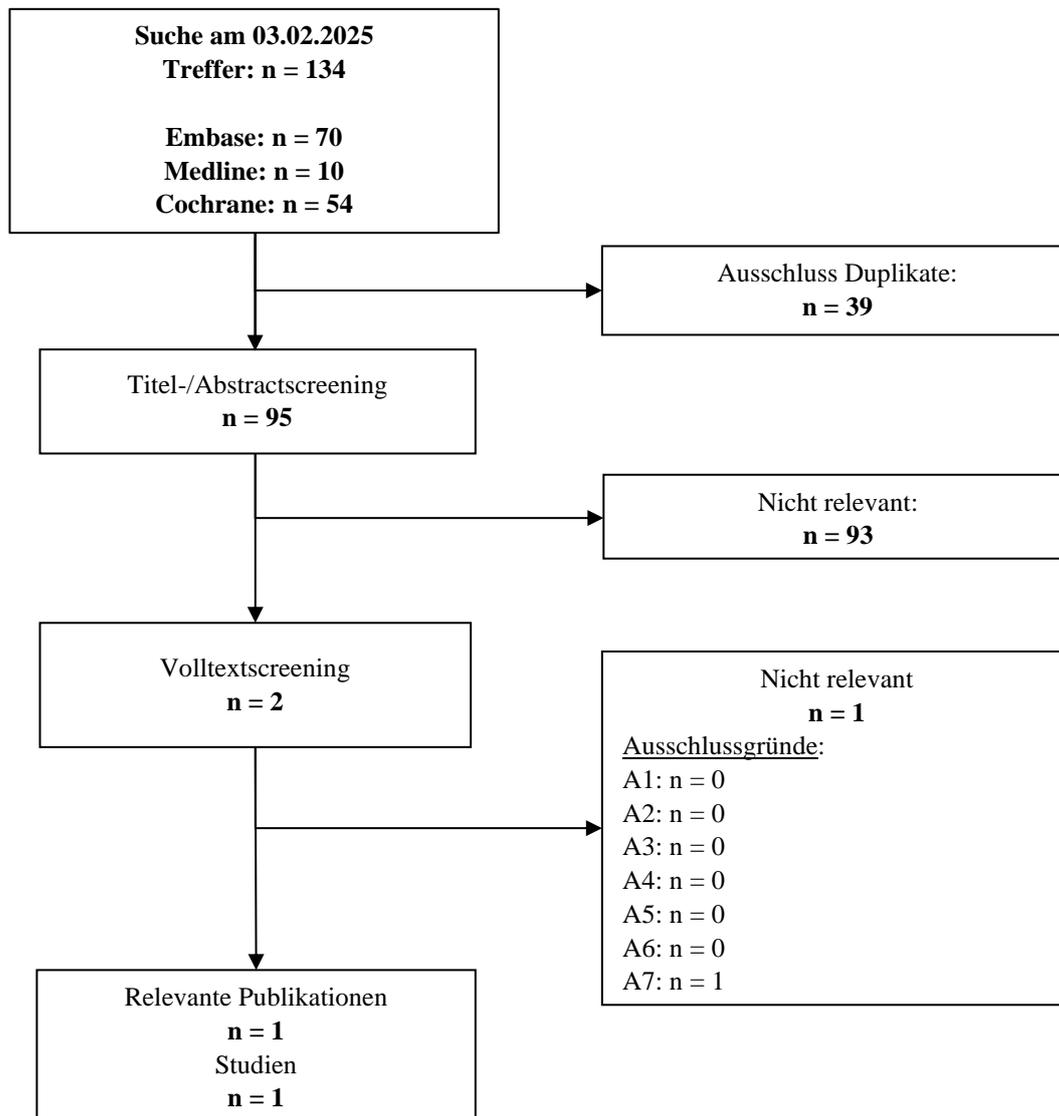


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Die Suche erfolgte am 03. Februar 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 03. Februar 2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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)
LITESPARK 005	NCT04195750 [72] EudraCT 2019-003444-72 [73]	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 03. Februar 2025.

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.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie LITESPARK 005 erfolgte am 03. Februar 2025 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- LITESPARK-005
- LITESPARK 005
- LITESPARK005
- LS-005
- LS 005
- LS005
- NCT04195750
- 2019-003444-72

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie LITESPARK 005 (siehe Tabelle 4-11).

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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LITESPARK 005	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 03. Februar 2025.

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])
LITE-SPARK 005	ja	ja	nein	ja [74]	ja [72, 73]	ja [71]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

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

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: 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
LITESPARK 005	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1 Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie progreredient ist	<u>Studienpopulation:</u> Belzutifan (N ^a = 374) Everolimus (N ^a = 372) Relevante Teilpopulation ^b : Belzutifan (N ^b = 188) Everolimus (N ^b = 182)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Bis zur Krankheitsprogression ^c oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität ^d Nachbeobachtung ^e : 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Datenschnitte^f:</u> Interimsanalyse 1: 01. November 2022 Interimsanalyse 2: 13. Juni 2023 Finaler Datenschnitt: 15. April 2024	<u>146 Studienzentren in 23 Ländern:</u> Brasilien (4) Chile (2) Dänemark (2) Deutschland (7) Finnland (3) Frankreich (8) Hong Kong (2) Italien (10) Japan (19) Kanada (5) Kolumbien (4) Korea (5) Norwegen (2) Russland (9) Schweden (3) Spanien (5) Taiwan (5) Tschechien (5) Türkei (7) Ungarn (3) Ukraine (3) USA (25) Vereinigtes Königreich (8)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und FKSI- DRS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30), Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<u>Studienperiode:</u> 27. Februar 2020 – noch laufend	
<p>a: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>b: Die relevante Teilpopulation umfasst alle Patient:innen mit einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien</p> <p>c: Die Behandlung kann nach der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 des RCC fortgesetzt werden, solange der Prüfarzt der Ansicht ist, dass der/die Patient:in weiterhin einen klinischen Nutzen aus der Studienintervention zieht und dass der potenzielle Nutzen der Fortsetzung der Studienintervention die potenziellen Risiken überwiegt. Eine Behandlung über die vom BICR bestätigte Krankheitsprogression hinaus erfordert die Rücksprache und Genehmigung des Sponsors. Patient:innen, die die Behandlung über die bestätigte Krankheitsprogression hinaus fortsetzen, müssen alle im Protokoll vorgeschriebenen Untersuchungen durchführen</p> <p>d: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Patientenwunsch; jeder Progress oder Rezidiv einer anderen Malignität oder jedes Auftreten einer neuen Malignität, welche aktive Behandlung erfordert; Noncompliance der Studienteilnehmer:innen; Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Schwangerschaft oder administrative Gründe</p> <p>e: Bei Patient:innen die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund des längeren Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (15. April 2024) herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Interimsanalyse 1 (01. November 2022) und Interimsanalyse 2 (13. Juni 2023) wird wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum finalen Datenschnitt verzichtet</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; N: Anzahl der Patient:innen; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

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

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LITESPARK 005	Belzutifan 120 mg (3 Tabletten à 40 mg) einmal täglich oral bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	Everolimus 10 mg einmal täglich oral	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Begleittherapien, die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien • Andere Prüfpräparate als Belzutifan • Radiotherapie zur Krankheitskontrolle (ausgenommen palliativ) • Lebendimpfstoffe • Systemische Glukokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden • Starke CYP3A4-Inhibitoren (moderate CYP3A4-Inhibitoren oder moderate/starke CYP3A4-Induktoren nur nach Rücksprache)^a • P-gp-Inhibitoren^a • ACE-Inhibitoren (gilt nur bei Everolimus)
<p>a: Dies gilt für Patient:innen, welche Belzutifan erhalten. Bei Patient:innen die Everolimus erhalten, ist die Fachinformation heranzuziehen</p> <p>ACE: Angiotensin-Umwandlungs-Enzym; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; mg: Milligramm; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

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

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 374	Everolimus N ^b = 372
Geschlecht, n (%)		
Männlich	297 (79,4)	284 (76,3)
Weiblich	77 (20,6)	88 (23,7)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,6 (10,2)	63,1 (9,7)
Median (Q1; Q3)	62,0 (54,0; 69,0)	63,0 (57,0; 70,0)
Min, Max	22,0; 90,0	33,0; 87,0
Alterskategorie 1, n(%)		
< 65	232 (62,0)	201 (54,0)
≥ 65	142 (38,0)	171 (46,0)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	3 (0,8)	2 (0,5)
Asiatisch	43 (11,5)	47 (12,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (1,1)	4 (1,1)
Mehrere	6 (1,6)	11 (3,0)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,3)
Weiß	297 (79,4)	291 (78,2)
Fehlend	21 (5,6)	16 (4,3)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	41 (11,0)	37 (9,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	300 (80,2)	303 (81,5)
Nicht berichtet	26 (7,0)	21 (5,6)
Unbekannt	5 (1,3)	8 (2,2)
Fehlend	2 (0,5)	3 (0,8)
Alterskategorie 2, n (%)		
<65	232 (62,0)	201 (54,0)
≥65 bis < 75	105 (28,1)	132 (35,5)
≥ 75 bis <85	33 (8,8)	37 (9,9)
≥85	4 (1,1)	2 (0,5)
Region, n (%)		
Nordamerika	75 (20,1)	89 (23,9)
Westeuropa	191 (51,1)	182 (48,9)
Rest der Welt	108 (28,9)	101 (27,2)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
< 70	0 (0,0)	0 (0,0)
70/80	135 (36,1)	131 (35,2)
90/100	238 (63,6)	240 (64,5)
Fehlend	1 (0,3)	1 (0,3)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	161 (43,0)	163 (43,8)
1	208 (55,6)	203 (54,6)
2	5 (1,3)	6 (1,6)

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 374	Everolimus N ^b = 372
IMDC Risikokategorie, n (%)		
Gut	81 (21,7)	84 (22,6)
Intermediär	248 (66,3)	242 (65,1)
Schlecht	45 (12,0)	46 (12,4)
IMDC Risikokategorie 2, n (%)		
Gut	81 (21,7)	84 (22,6)
Intermediär und Schlecht	293 (78,3)	288 (77,4)
Lokalisation der Metastase - Lunge, n (%)		
Ja	246 (65,8)	236 (63,4)
Nein	128 (34,2)	136 (36,6)
Lokalisation der Metastase - Lymphknoten, n (%)		
Ja	232 (62,0)	215 (57,8)
Nein	142 (38,0)	157 (42,2)
Lokalisation der Metastase - Knochen, n (%)		
Ja	187 (50,0)	181 (48,7)
Nein	187 (50,0)	191 (51,3)
Lokalisation der Metastase - Leber, n (%)		
Ja	89 (23,8)	103 (27,7)
Nein	285 (76,2)	269 (72,3)
Lokalisation der Metastase - Nebenniere, n (%)		
Ja	73 (19,5)	71 (19,1)
Nein	301 (80,5)	301 (80,9)
Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)		
1	32 (8,6)	32 (8,6)
≥2	342 (91,4)	340 (91,4)
Histologie, n (%)		
Klarzellige	347 (92,8)	351 (94,4)
Klarzellige Komponente	26 (7,0)	21 (5,6)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Sarkomatoides Nierenzellkarzinom, n (%)		
Ja	42 (11,2)	31 (8,3)
Nein	255 (68,2)	248 (66,7)
Unbekannt	77 (20,6)	92 (24,7)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
I	39 (10,4)	46 (12,4)
II	34 (9,1)	32 (8,6)
III	84 (22,5)	80 (21,5)
IV	216 (57,8)	209 (56,2)
Fehlend	1 (0,3)	5 (1,3)
Vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)		
Ja	146 (39,0)	152 (40,9)
Nein	228 (61,0)	220 (59,1)
Vorherige Nephrektomie, n (%)		
Ja	261 (69,8)	259 (69,6)
Nein	113 (30,2)	113 (30,4)

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

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 374	Everolimus N ^b = 372
Anzahl VEGF/VEGFR-gerichteter Vortherapien, n (%)		
1	186 (49,7)	190 (51,1)
2-3	188 (50,3)	182 (48,9)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
1	45 (12,0)	52 (14,0)
2	158 (42,2)	166 (44,6)
3	169 (45,2)	150 (40,3)
4	2 (0,5)	4 (1,1)
a: Datenschnitt: 15. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

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

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 188	Everolimus N ^b = 182
Geschlecht, n (%)		
Männlich	149 (79,3)	143 (78,6)
Weiblich	39 (20,7)	39 (21,4)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,9 (9,3)	62,8 (9,9)
Median (Q1; Q3)	62,0 (55,5; 68,0)	63,5 (57,0; 70,0)
Min, Max	40,0; 81,0	33,0; 82,0
Alterskategorie 1, n(%)		
< 65	121 (64,4)	100 (54,9)
≥ 65	67 (35,6)	82 (45,1)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	2 (1,1)	0 (0,0)
Asiatisch	20 (10,6)	23 (12,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,1)	3 (1,6)
Mehrere	2 (1,1)	4 (2,2)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,5)
Weiß	148 (78,7)	140 (76,9)
Fehlend	14 (7,4)	11 (6,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	17 (9,0)	12 (6,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	150 (79,8)	155 (85,2)
Nicht berichtet	14 (7,4)	8 (4,4)
Unbekannt	5 (2,7)	4 (2,2)
Fehlend	2 (1,1)	3 (1,6)
Alterskategorie 2, n (%)		
<65	121 (64,4)	100 (54,9)
≥65 bis < 75	45 (23,9)	62 (34,1)
≥ 75 bis <85	22 (11,7)	20 (11,0)
≥85	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 188	Everolimus N ^b = 182
Region, n (%)		
Nordamerika	46 (24,5)	39 (21,4)
Westeuropa	104 (55,3)	99 (54,4)
Rest der Welt	38 (20,2)	44 (24,2)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
< 70	0 (0,0)	0 (0,0)
70/80	71 (37,8)	69 (37,9)
90/100	117 (62,2)	113 (62,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	77 (41,0)	78 (42,9)
1	107 (56,9)	102 (56,0)
2	4 (2,1)	2 (1,1)
IMDC Risikokategorie, n (%)		
Gut	42 (22,3)	42 (23,1)
Intermediär	123 (65,4)	120 (65,9)
Schlecht	23 (12,2)	20 (11,0)
IMDC Risikokategorie 2, n (%)		
Gut	42 (22,3)	42 (23,1)
Intermediär und Schlecht	146 (77,7)	140 (76,9)
Lokalisation der Metastase - Lunge, n (%)		
Ja	120 (63,8)	111 (61,0)
Nein	68 (36,2)	71 (39,0)
Lokalisation der Metastase - Lymphknoten, n (%)		
Ja	123 (65,4)	107 (58,8)
Nein	65 (34,6)	75 (41,2)
Lokalisation der Metastase - Knochen, n (%)		
Ja	90 (47,9)	94 (51,6)
Nein	98 (52,1)	88 (48,4)
Lokalisation der Metastase - Leber, n (%)		
Ja	54 (28,7)	58 (31,9)
Nein	134 (71,3)	124 (68,1)
Lokalisation der Metastase - Nebenniere, n (%)		
Ja	39 (20,7)	35 (19,2)
Nein	149 (79,3)	147 (80,8)
Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)		
1	15 (8,0)	11 (6,0)
≥2	173 (92,0)	171 (94,0)
Histologie, n (%)		
Klarzellige	173 (92,0)	172 (94,5)
Klarzellige Komponente	14 (7,4)	10 (5,5)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
Sarkomatoides Nierenzellkarzinom, n (%)		
Ja	14 (7,4)	14 (7,7)
Nein	133 (70,7)	121 (66,5)
Unbekannt	41 (21,8)	47 (25,8)

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

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 188	Everolimus N ^b = 182
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
I	18 (9,6)	25 (13,7)
II	20 (10,6)	14 (7,7)
III	51 (27,1)	39 (21,4)
IV	98 (52,1)	104 (57,1)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
Vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)		
Ja	82 (43,6)	89 (48,9)
Nein	106 (56,4)	93 (51,1)
Vorherige Nephrektomie, n (%)		
Ja	144 (76,6)	132 (72,5)
Nein	44 (23,4)	50 (27,5)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	28 (14,9)	36 (19,8)
3	158 (84,0)	142 (78,0)
4	2 (1,1)	4 (2,2)
a: Database cutoff date: 15. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		
PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan n (%)	Everolimus n (%)
Patient:innen in der Population ^b	374	372
Status der Studie		
Abgebrochen	254 (67,9)	262 (70,4)
Todesfall	245 (65,5)	253 (68,0)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	0 (0,0)	1 (0,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	9 (2,4)	8 (2,2)
Laufend	120 (32,1)	110 (29,6)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen	372	360
Abgebrochen	318 (85,5)	355 (98,6)
Unerwünschtes Ereignis	23 (6,2)	55 (15,3)
Klinische Progression	22 (5,9)	26 (7,2)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	5 (1,3)	10 (2,8)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	1 (0,3)	2 (0,6)
Krankheitsprogression	255 (68,5)	248 (68,9)
Widerruf durch Eltern/Erziehungsberechtigte	1 (0,3)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	11 (3,0)	14 (3,9)
Laufend	54 (14,5)	5 (1,4)
a: Datenschnitt: 15. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005^a	Belzutifan n (%)	Everolimus n (%)
Patient:innen in der Population ^b	188	182
Status der Studie		
Abgebrochen	128 (68,1)	125 (68,7)
Todesfall	123 (65,4)	123 (67,6)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	0 (0,0)	1 (0,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (2,7)	1 (0,5)
Laufend	60 (31,9)	57 (31,3)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen	186	177
Abgebrochen	157 (84,4)	176 (99,4)
Unerwünschtes Ereignis	13 (7,0)	25 (14,1)
Klinische Progression	15 (8,1)	14 (7,9)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	2 (1,1)	4 (2,3)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	0 (0,0)	2 (1,1)
Krankheitsprogression	121 (65,1)	126 (71,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (3,2)	5 (2,8)
Laufend	29 (15,6)	1 (0,6)
a: Database cutoff date: 15. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien		
PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor		

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.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie LITESPARK 005 identifiziert.

Bei der Studie LITESPARK 005 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan gegenüber Everolimus bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie progredient ist.

Die Randomisierung der Gesamtpopulation in die beiden Studienarme erfolgte stratifiziert nach IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (1 vs. 2-3).

Die Studie LITESPARK 005 umfasst Patient:innen mit sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und zielgerichtete VEGF-Therapie. Gemäß der Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien. Soweit nicht anders erwähnt, befasst sich das vorliegende Dossier im weiteren Verlauf mit der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer für die Zielpopulation

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 7,2 Monate im Interventionsarm und 3,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben betrug 21,8 Monate im Interventionsarm und 18,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 7,0 Monate für den EORTC QLQ-C30, 6,9 Monate für die EQ-5D VAS sowie 7,0 Monate für den FKSI-DRS im Interventionsarm und 3,8 Monate für den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS sowie 3,7 Monate für den FKSI-DRS im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 8,2 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 9,6 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,7 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 6,1 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Datenschnitte

Für die Studie LITESPARK 005 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom 01. November 2022 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 563 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben, und nach mindestens 7 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Nach der Vorgabe im statistischen Analyseplan war das Durchführen der Interimsanalyse bei verzögert eintretenden Ereignissen auch bei weniger Ereignissen nach Erreichen der 7 Monate Beobachtungszeit möglich. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse wurden 519 Ereignisse in der Studienpopulation beobachtet.

Zweiter Datenschnitt vom 13. Juni 2023 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 410 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 17 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 441 Ereignisse in der Studienpopulation beobachtet.

Finaler Datenschnitt vom 15. April 2024 (präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte finale Analyse, welche ereignisgetrieben nach 483 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 27 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 513 Ereignisse in der Studienpopulation beobachtet.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (15. April 2024) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Interimsanalyse 1 (01. November 2022) und Interimsanalyse 2 (13. Juni 2023) wird wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum finalen Datenschnitt verzichtet.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-19.

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für LITESPARK 005

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse 1 (präspezifiziert)	01. November 2022	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Objektive Ansprechrate Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum finalen Datenschnitt
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse 2 (präspezifiziert)	13. Juni 2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Objektive Ansprechrate Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum finalen Datenschnitt
Finaler Datenschnitt (präspezifiziert)	15. April 2024	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Objektive Ansprechrate Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet

Patientencharakteristika

Die Studie LITESPARK 005 umfasst Patient:innen mit sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und VEGF-gerichteter Therapie. Gemäß der Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.

Charakterisierung der Studienpopulation

Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 79,4 % im Interventionsarm und 76,3 % im Kontrollarm; weiblich: 20,6 % im Interventionsarm und 23,7 % im Kontrollarm). Das mittlere Alter der Patient:innen war 61,6 Jahre im Interventionsarm und 63,1 Jahre im Kontrollarm. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 20,1 % im Interventionsarm und 23,9 % im Kontrollarm; Westeuropa: 51,1 % im Interventionsarm und 48,9 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 28,9 % im Interventionsarm und 27,2 % im Kontrollarm). Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 43,0 % im Interventionsarm

und 43,8 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 55,6 % im Interventionsarm und 54,6 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 1,3 % im Interventionsarm und 1,6 % im Kontrollarm). Die IMDC-Risikokategorien waren ebenfalls vergleichbar (IMDC-Risikokategorien gut: 21,7 % im Interventionsarm und 22,6 % im Kontrollarm; IMDC-Risikokategorien intermediär: 66,3 % im Interventionsarm und 65,1 % im Kontrollarm; IMDC-Risikokategorien schlecht: 12,0 % im Interventionsarm und 12,4 % im Kontrollarm), ebenso die Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (1 zielgerichtete VEGF-Vortherapie: 49,7 % im Interventionsarm und 51,1 % im Kontrollarm; 2-3 zielgerichtete VEGF-Vortherapien: 50,3 % im Interventionsarm und 48,9 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurden 746 Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie progredient ist, in die Studie LITESPARK 005 eingeschlossen.

In den Interventionsarm wurden 374 Patient:innen randomisiert, von denen 372 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 318 Patient:innen (85,5 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war Krankheitsprogression (255 Patient:innen, 68,5 %).

In den Kontrollarm wurden 372 Patient:innen randomisiert, von denen 360 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 355 Patient:innen (98,6 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war Krankheitsprogression (248 Patient:innen, 68,9 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie LITESPARK 005 sind der Tabelle 4-17 zu entnehmen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 79,3 % im Interventionsarm und 78,6 % im Kontrollarm; weiblich: 20,7 % im Interventionsarm und 21,4 % im Kontrollarm). Das mittlere Alter der Patient:innen war 61,9 Jahre im Interventionsarm und 62,8 Jahre im Kontrollarm. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 24,5 % im Interventionsarm und 21,4 % im Kontrollarm; Westeuropa: 55,3 % im Interventionsarm und 54,4 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 20,2 % im Interventionsarm und 24,2 % im Kontrollarm). Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 41,0 % im Interventionsarm und 42,9 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 56,9 % im Interventionsarm und

56,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 2,1 % im Interventionsarm und 1,1 % im Kontrollarm). Die IMDC Risikokategorien waren ebenfalls vergleichbar (IMDC Risikokategorien gut: 22,3 % im Interventionsarm und 23,1 % im Kontrollarm; IMDC Risikokategorien intermediär: 65,4 % im Interventionsarm und 65,9 % im Kontrollarm; IMDC Risikokategorien schlecht: 12,2 % im Interventionsarm und 11,0 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-18). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurden 370 Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach zwei oder mehr Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, progredient ist in die Studie LITESPARK 005 eingeschlossen.

In den Interventionsarm wurden 188 Patient:innen randomisiert, von denen 186 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 157 Patient:innen (84,4 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war Krankheitsprogression (121 Patient:innen, 65,1 %).

In den Kontrollarm wurden 182 Patient:innen randomisiert, von denen 177 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 176 Patient:innen (99,4 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war Krankheitsprogression (126 Patient:innen, 71,2 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie LITESPARK 005 sind der Tabelle 4-18 zu entnehmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Belzutifan auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LITESPARK 005	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie LITESPARK 005 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie LITESPARK 005 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen 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 LITESPARK 005 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
LITESPARK 005	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Objektive Ansprechrare und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätspunkte dargestellt c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4.3). 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 - RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Lost-to-Follow-up-Patient:innen und Patient:innen, die zum Datenschnitt noch lebten, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts rechts-zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
ITT: Intention-To-Treat; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt [12]. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
LITESPARK 005 ^a	188	128 (68,1)	21,8 [17,4; 25,8]	182	125 (68,7)	18,1 [14,2; 23,9]	0,94 [0,74; 1,21]	0,650

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,74; 1,21]; p = 0,650). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, im Median bei 21,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 18,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 66,5 % im Interventions- und 64,3 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 46,3 % im Interventions- und 42,9 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24; Abbildung 3).

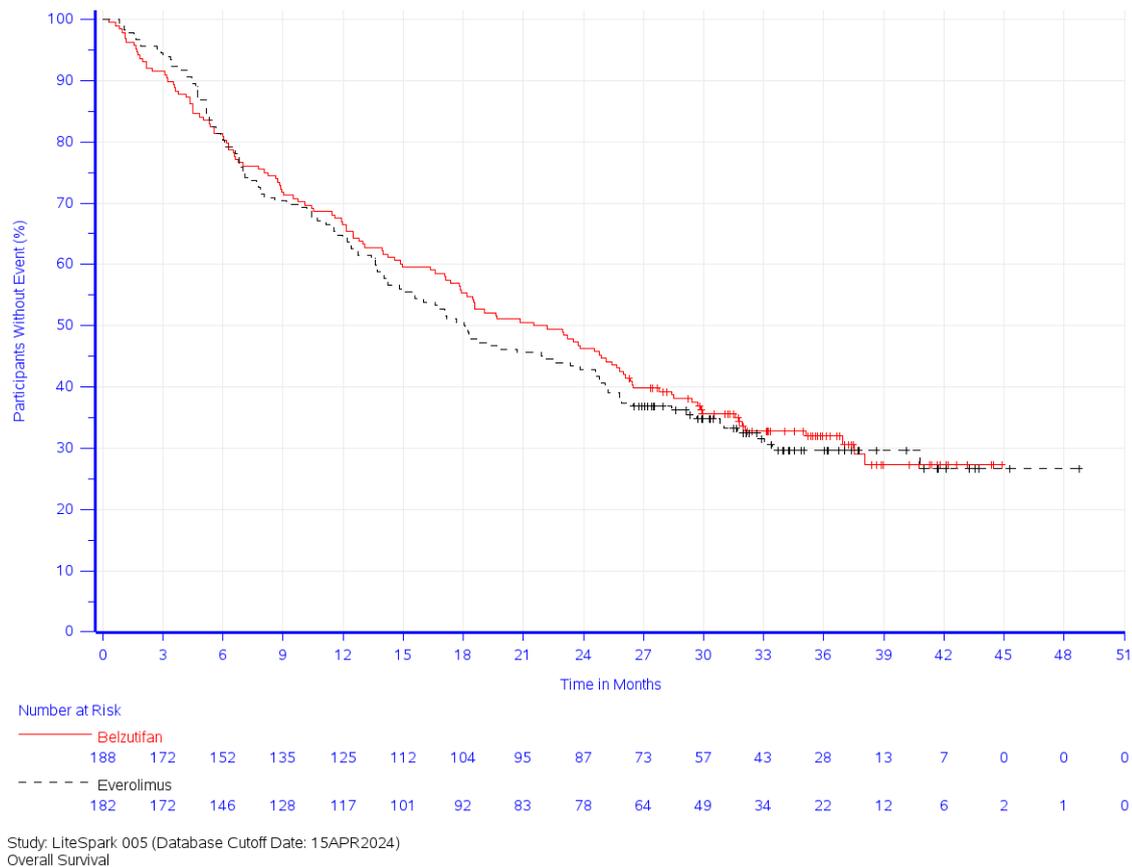


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie LITESPARK 005

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Hauptanalyse</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen mit Ereignis (Progress oder Tod) nach zwei oder mehr versäumten Krankheitsbewertungen werden zum Zeitpunkt der letzten davor erfolgten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, die vor Dokumentation der Progression eine onkologische Folgetherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten erfolgten Krankheitsbewertung vor Beginn der onkologischen Folgetherapie zensiert. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, auf welche mehrere Zensierungskriterien zutreffen, werden zum frühesten Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005 unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungsmechanismus. Alle Einzelheiten sind Abschnitt 4.2.5.4 zu entnehmen.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
ITT: Intention-To-Treat; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien 1.1. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben als niedrig bewertet.

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

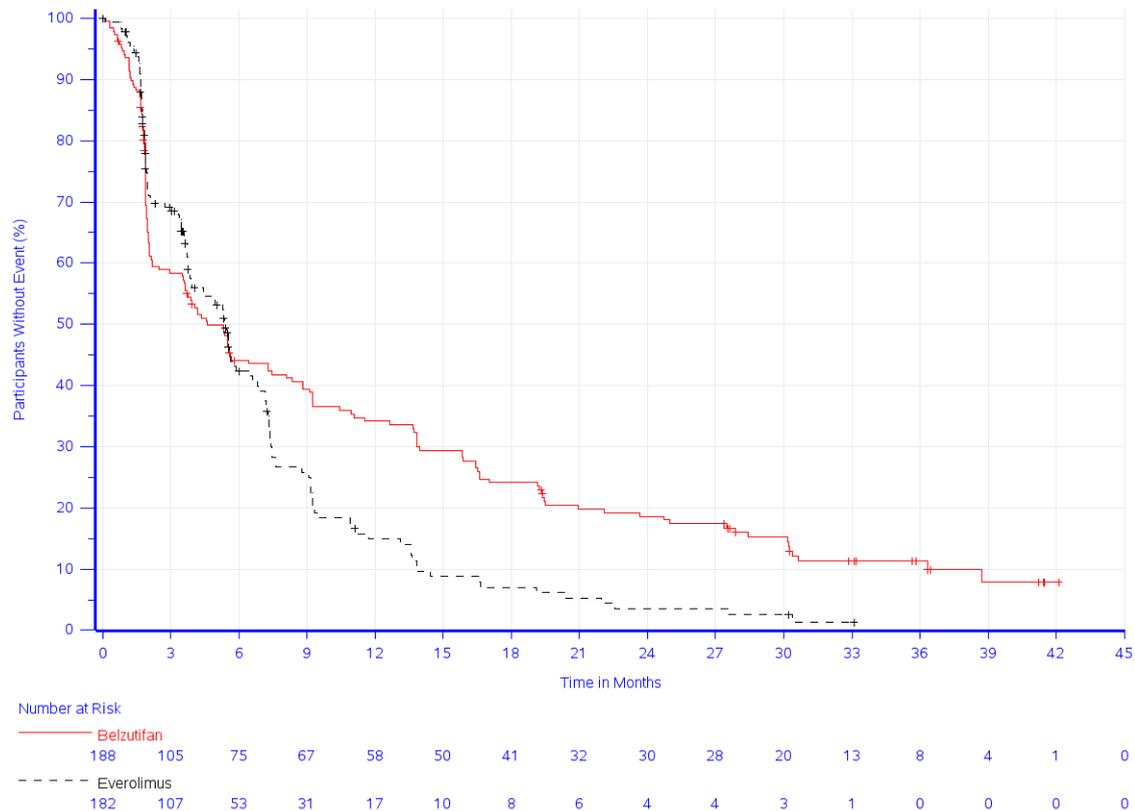
Hauptanalyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressionsfreies Überleben (BICR)	188 156 (83,0)	4,6 [3,5; 7,3]	182 137 (75,3)	5,4 [3,8; 6,5]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor						

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie LITESPARK 005. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,92]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Progress-Risikos für Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag im Interventionsarm bei 4,6 Monaten und im Kontrollarm bei 5,4 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 4).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005

BICR: Blinded Independent Central Review; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressionsfreies Überleben (BICR Sensitivitätsanalyse Zensierungsregel 1)	188	167 (88,8)	5,4 [3,6; 7,8]	182	164 (90,1)	5,6 [4,6; 6,9]	0,74 [0,59; 0,93]	0,008

a: Database cutoff date: 15. April 2024

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien

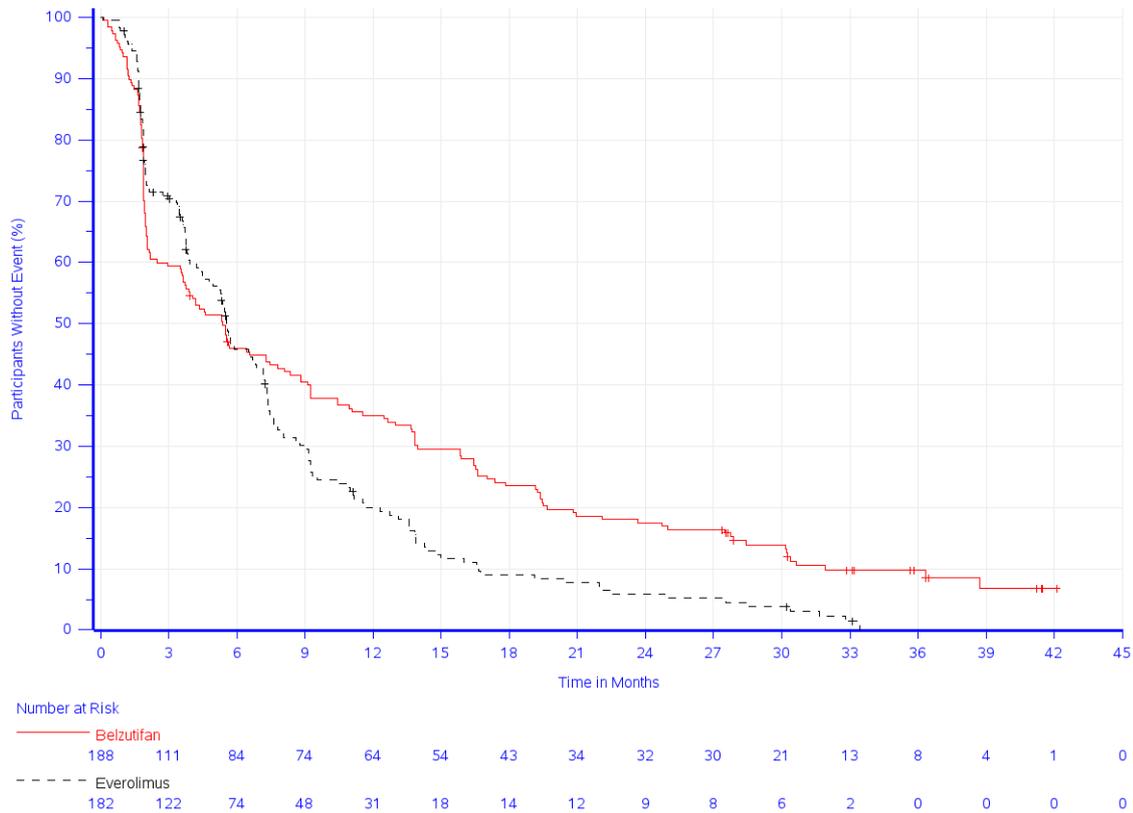
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Auch in der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,93; p = 0,008). Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 5,4 Monaten, bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 5,6 Monaten (Tabelle 4-28; Abbildung 5).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Progression-Free Survival (Sensitivity Censoring Rule 1) Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005

BICR: Blinded Independent Central Review; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus		
		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten n (%) [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten n (%) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Progressionsfreies Überleben (BICR Sensitivitätsanalyse Zensierungsregel 2)	188	170 (90,4)	5,3 [3,6; 7,3]	182	182 (100,0)	5,4 [3,9; 5,8]	0,69 [0,56; 0,86]	< 0,001

a: Database cutoff date: 15. April 2024

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Die Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86; $p < 0,001$). Das mediane Progressionsfreie Überleben lag im Interventionsarm bei 4,6 Monaten und im Kontrollarm bei 5,4 Monaten (Tabelle 4-29; Abbildung 6).

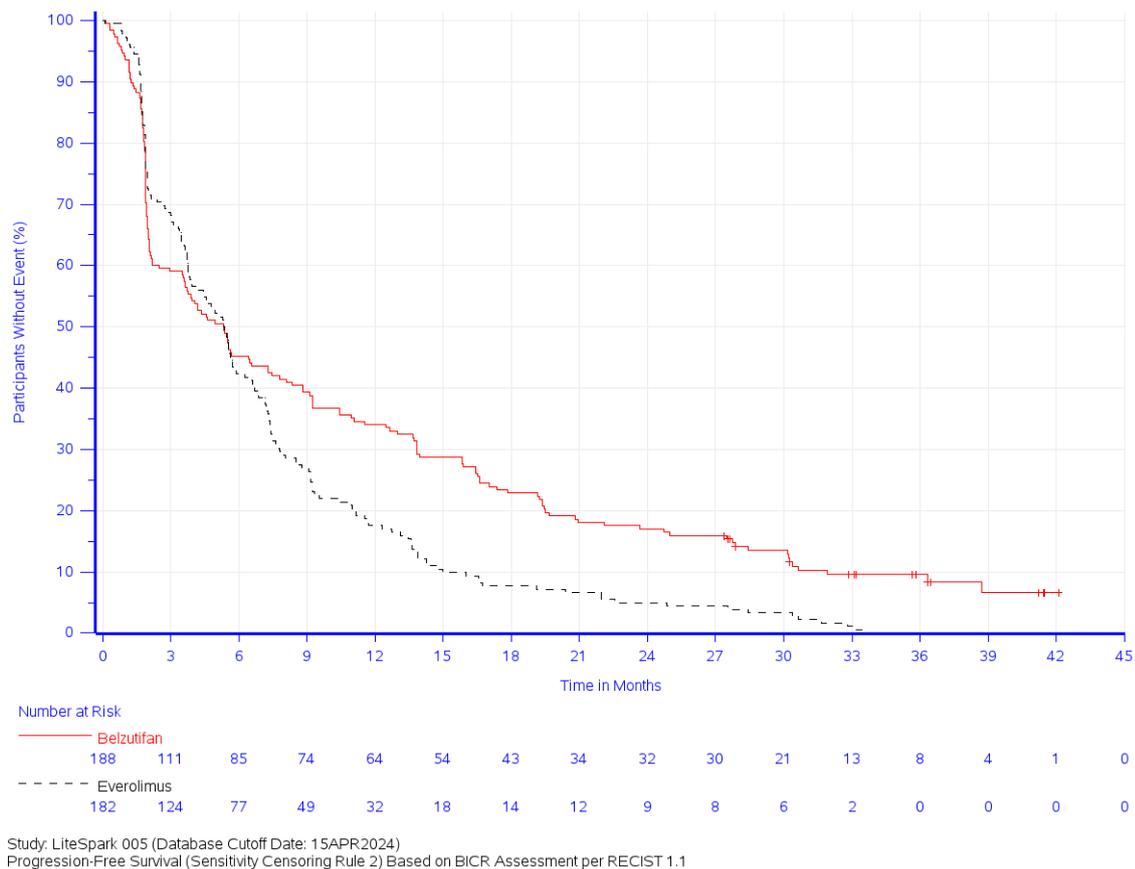


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 005

BICR: Blinded Independent Central Review; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patient:innen, die ohne onkologische Folgetherapie versterben, werden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie), werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
ITT: Intention-To-Treat; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

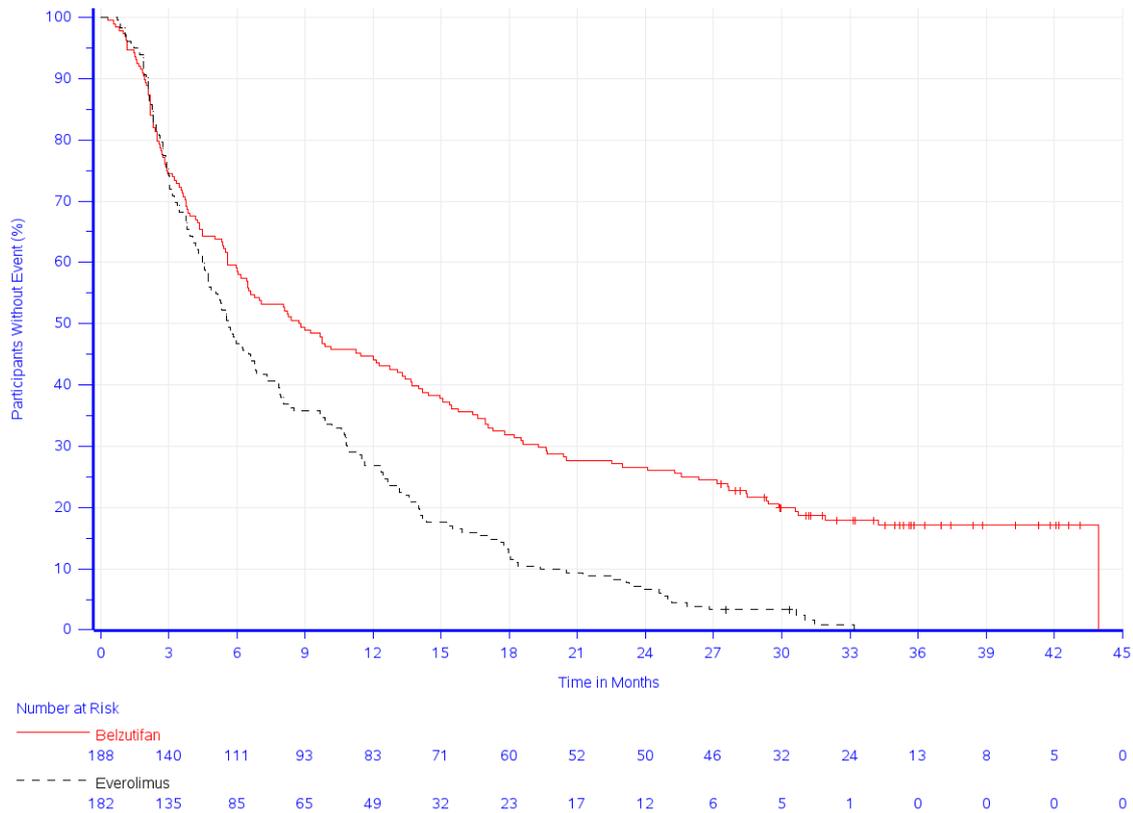
Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	188 155 (82,4)	8,8 [6,4; 12,7]	182 180 (98,9)	5,7 [4,7; 6,8]	0,56 [0,45; 0,70]	< 0,001

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,70]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 8,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 5,7 Monaten (Tabelle 4-32; Abbildung 7).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Subsequent Oncologic Therapy or Death

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie LITESPARK 005

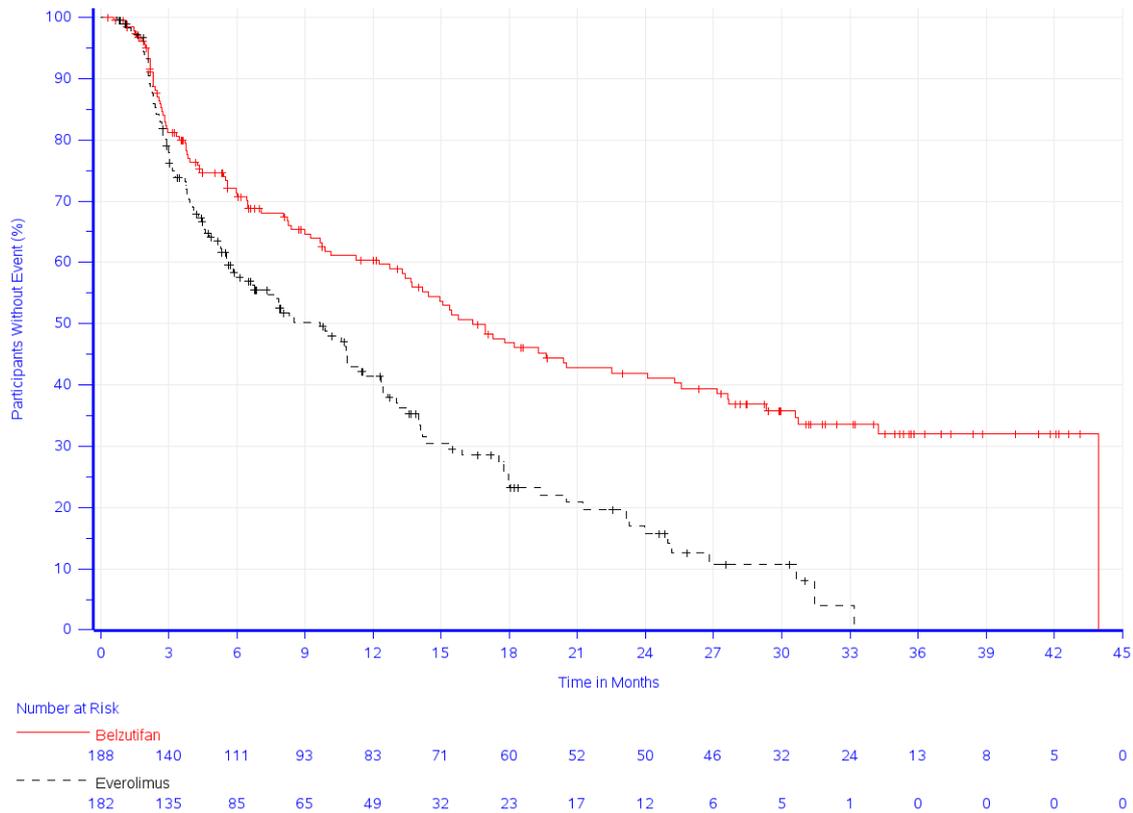
Ergänzende Analyse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	188	100 (53,2)	16,4 [13,4; 22,5]	182	124 (68,1)	9,7 [6,0; 11,6]	0,52 [0,40; 0,69]	< 0,001

a: Database cutoff date: 15. April 2024
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,40; 0,69]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, im Median bei 16,4 Monaten, die Everolimus erhalten haben, bei 9,7 Monaten (Tabelle 4-33; Abbildung 8).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Subsequent Oncologic Therapy

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie LITESPARK 005

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-34) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-35) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-34: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie LITESPARK 005

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: LITESPARK 005 ^a	
	Belzutifan N ^b = 188	Everolimus N ^b = 182
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	84 (44,7)	119 (65,4)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	16 (8,5)	5 (2,7)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^c	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	55 (29,3)	56 (30,8)
Hatte keine nachfolgende Therapie erhalten und ist nicht verstorben	33 (17,6)	2 (1,1)
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 4-35: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie LITESPARK 005

Studie: LITESPARK 005 ^a Therapieklasse ^b Therapiebegriff ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan (N ^d = 188)	Everolimus (N ^d = 182)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	84 (44,7)	119 (65,4)
Bisphosphonate	0 (0,0)	1 (0,5)
IBANDRONSÄURE	0 (0,0)	1 (0,5)
Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Inhibitoren	1 (0,5)	1 (0,5)
Abemaciclib	1 (0,5)	1 (0,5)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	1 (0,5)	0 (0,0)
Erlotinib	1 (0,5)	0 (0,0)
Interleukine	0 (0,0)	1 (0,5)
Interleukine	0 (0,0)	1 (0,5)
Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (0,5)
AZD 8701	0 (0,0)	1 (0,5)
Mehrere	29 (15,4)	27 (14,8)
Everolimus	27 (14,4)	22 (12,1)
Adavosertib	1 (0,5)	0 (0,0)
BATIRAXCEPT	0 (0,0)	1 (0,5)
Bevacizumab	1 (0,5)	0 (0,0)
Favezelimab	0 (0,0)	1 (0,5)
FAVEZELIMAB;PEMBROLIZUMAB	0 (0,0)	1 (0,5)
Medroxyprogesteronacetat	0 (0,0)	1 (0,5)
MK 4830	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,5)	5 (2,7)
Belzutifan	1 (0,5)	5 (2,7)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	4 (2,1)	1 (0,5)
Ipilimumab	4 (2,1)	1 (0,5)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	43 (22,9)	61 (33,5)
Lenvatinib	19 (10,1)	24 (13,2)
Cabozantinib	12 (6,4)	17 (9,3)
Sunitinib	3 (1,6)	6 (3,3)
Cabozantinib S-malate	1 (0,5)	7 (3,8)
SORAFENIB	3 (1,6)	3 (1,6)
Lenvatinib Mesilate	3 (1,6)	1 (0,5)
Sunitinibmalat	2 (1,1)	1 (0,5)
PAZOPANIB	0 (0,0)	1 (0,5)
SORAFENIB TOSILATE	0 (0,0)	1 (0,5)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	12 (6,4)	15 (8,2)
Pembrolizumab	4 (2,1)	10 (5,5)
Nivolumab	8 (4,3)	5 (2,7)
Platinverbindungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Cisplatin	0 (0,0)	1 (0,5)
Pyrimidin Analoga	0 (0,0)	2 (1,1)
Gemcitabin	0 (0,0)	2 (1,1)
Capecitabin	0 (0,0)	1 (0,5)
Fluorouracil	0 (0,0)	1 (0,5)
VEGFR TYROSIN KINASE INHIBITOR	16 (8,5)	29 (15,9)
AXITINIB	15 (8,0)	25 (13,7)
Tivozanib	1 (0,5)	4 (2,2)
VEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibitoren	1 (0,5)	0 (0,0)
Bevacizumab-awwb	1 (0,5)	0 (0,0)

Studie: LITESPARK 005 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan (N ^d = 188)	Everolimus (N ^d = 182)
<p>a: Database cutoff date: 15. April 2024</p> <p>b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet</p> <p>c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in der er:sie ein Ereignis hatte, gewertet</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien</p> <p>Die erste Folgetherapie beinhaltet sowohl die erste Komponente der Folgetherapie als auch die nächste Komponenten, falls diese innerhalb einer Woche verabreicht wurde.</p> <p>PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der Gesamtscore aus den 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom anhand des FKSI-DRS herangezogen.</p> <p>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, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual [75] die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen [27].</p> <p>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, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 0), „etwas“ (= 1), „mäßig“ (= 2), „ziemlich“ (= 3) und „sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Beim FKSI-DRS-Gesamtscore bilden hohe Werte eine niedrige Belastung und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes [23]. Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein [54].</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30, um 6 Punkte beim FKSI-DRS und um 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtern.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nichtinformativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensuriert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensuriert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend in Anhang 4-G.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, der FKSI-DRS und der EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 5, 9, ab Woche 13 alle 4 Wochen oder bis zum Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
	<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – 15 Items; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FKSI-DRS ^c	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung des Gesamtscore</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der LITESPARK 005 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei fast 100 %.

Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 13 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogression erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	178	126 (70,8)	1,9 [1,1; 2,1]	164	124 (75,6)	1,9 [1,0; 2,0]	0,80 [0,62; 1,03]	0,086
Übelkeit und Erbrechen	178	80 (44,9)	11,9 [6,4; 26,0]	164	66 (40,2)	10,0 [3,7; 15,4]	0,89 [0,64; 1,25]	0,510
Schmerzen	178	105 (59,0)	3,8 [2,1; 5,3]	164	106 (64,6)	2,8 [1,9; 3,0]	0,73 [0,55; 0,96]	0,023
Dyspnoe	178	87 (48,9)	8,2 [3,7; 17,5]	164	84 (51,2)	3,7 [2,8; 7,9]	0,77 [0,57; 1,05]	0,101
Schlaflosigkeit	178	81 (45,5)	11,1 [5,5; 24,8]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,6]	0,64 [0,47; 0,87]	0,005
Appetitverlust	178	76 (42,7)	17,4 [9,3; 27,6]	164	88 (53,7)	3,7 [2,8; 4,7]	0,51 [0,37; 0,70]	< 0,001
Verstopfung	178	78 (43,8)	15,7 [4,8; 24,9]	164	59 (36,0)	13,0 [9,0; 16,9]	1,14 [0,81; 1,61]	0,443
Diarrhö	178	59 (33,1)	21,6 [8,2; -]	164	73 (44,5)	5,6 [3,7; 13,8]	0,53 [0,37; 0,75]	< 0,001
FKSI-DRS (6 Punkte)								
Total	179	62 (34,6)	27,2 [17,7; -]	165	60 (36,4)	10,1 [7,5; 16,7]	0,66 [0,46; 0,95]	0,027
EQ-5D (15 Punkte)								
VAS	179	86 (48,0)	9,3 [7,4; 20,3]	164	67 (40,9)	10,2 [5,5; 16,6]	0,90 [0,65; 1,25]	0,528

a: Database cutoff date: 15. April 2024

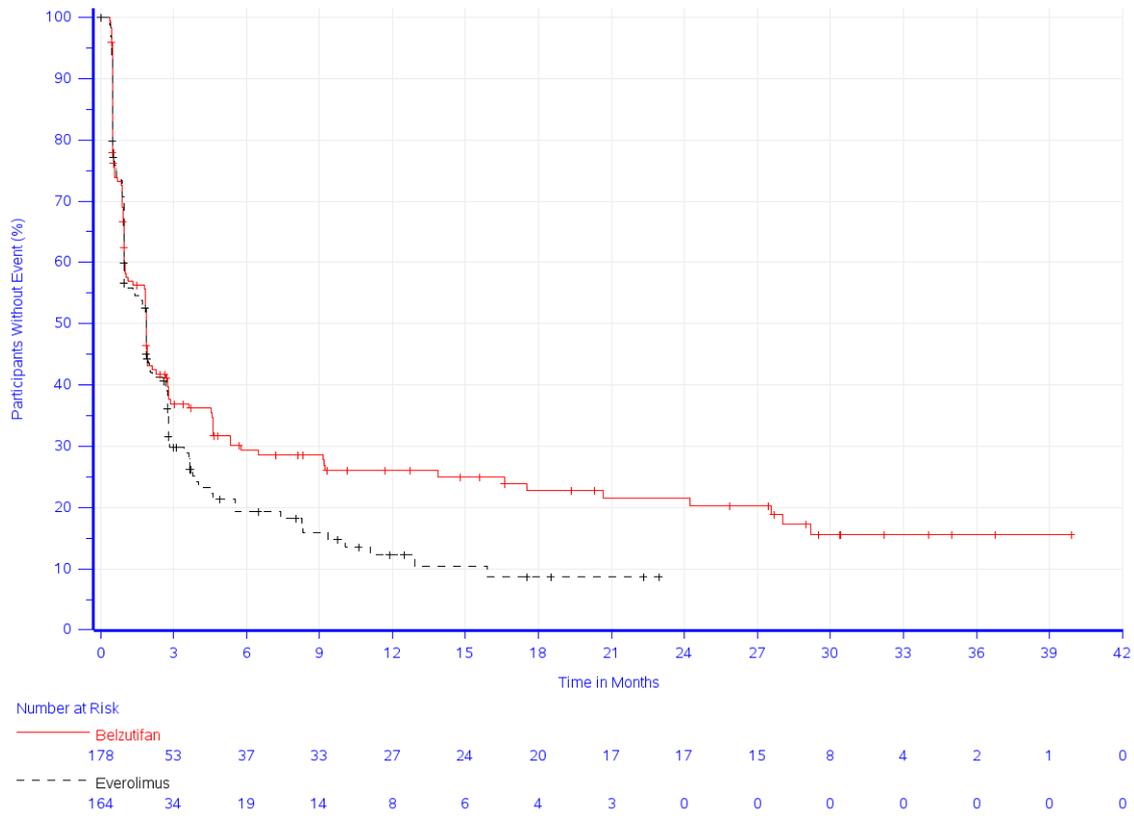
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
<p>c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. die erste Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS bzw. für die erste Verschlechterung um 6 Punkte oder mehr gegenüber Baseline für den FKSI-DRS Total Score</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index – Disease Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,96]; $p = 0,023$), Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87]; $p = 0,005$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,70]; $p < 0,001$) sowie Diarrhö (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,75]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan (Tabelle 4-38; Abbildung 9 bis Abbildung 16). Die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

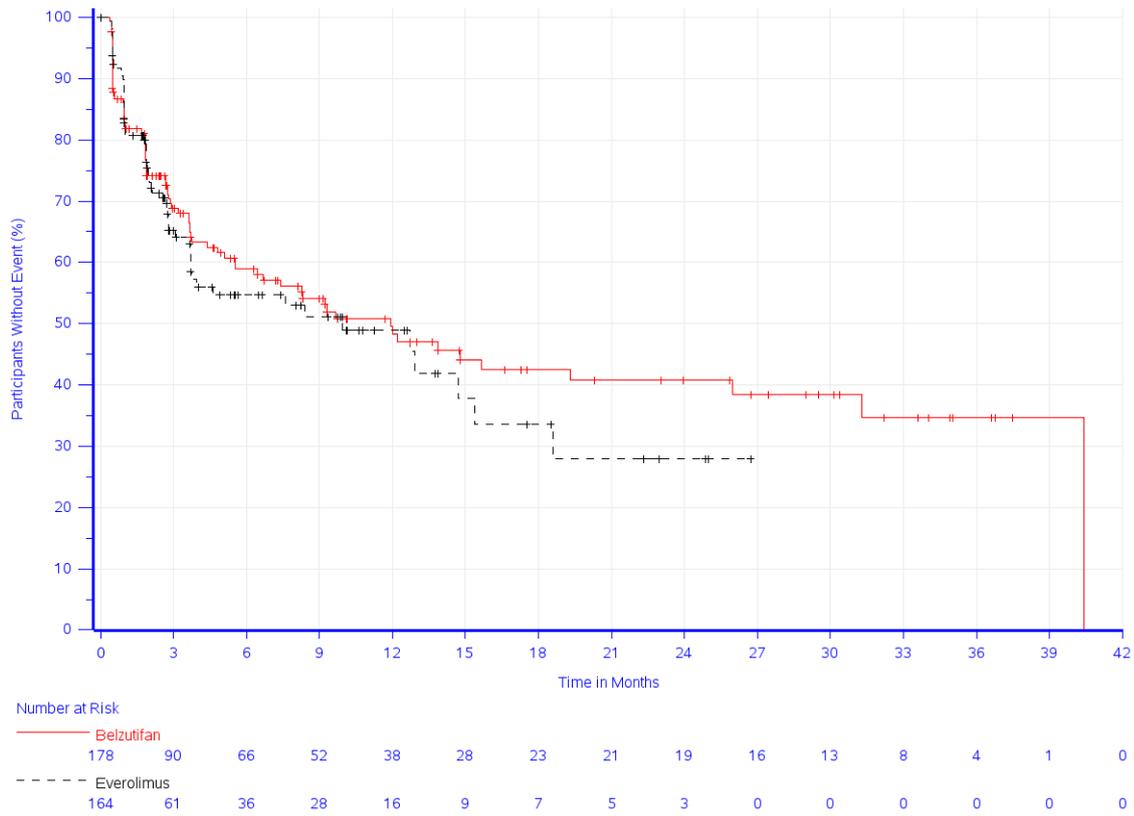
Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 6 Punkte lässt sich im FKSI-DRS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan feststellen (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; $p = 0,027$) (Tabelle 4-38, Abbildung 17).

Beim Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der VAS des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-38, Abbildung 18).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Fatigue (10 points)

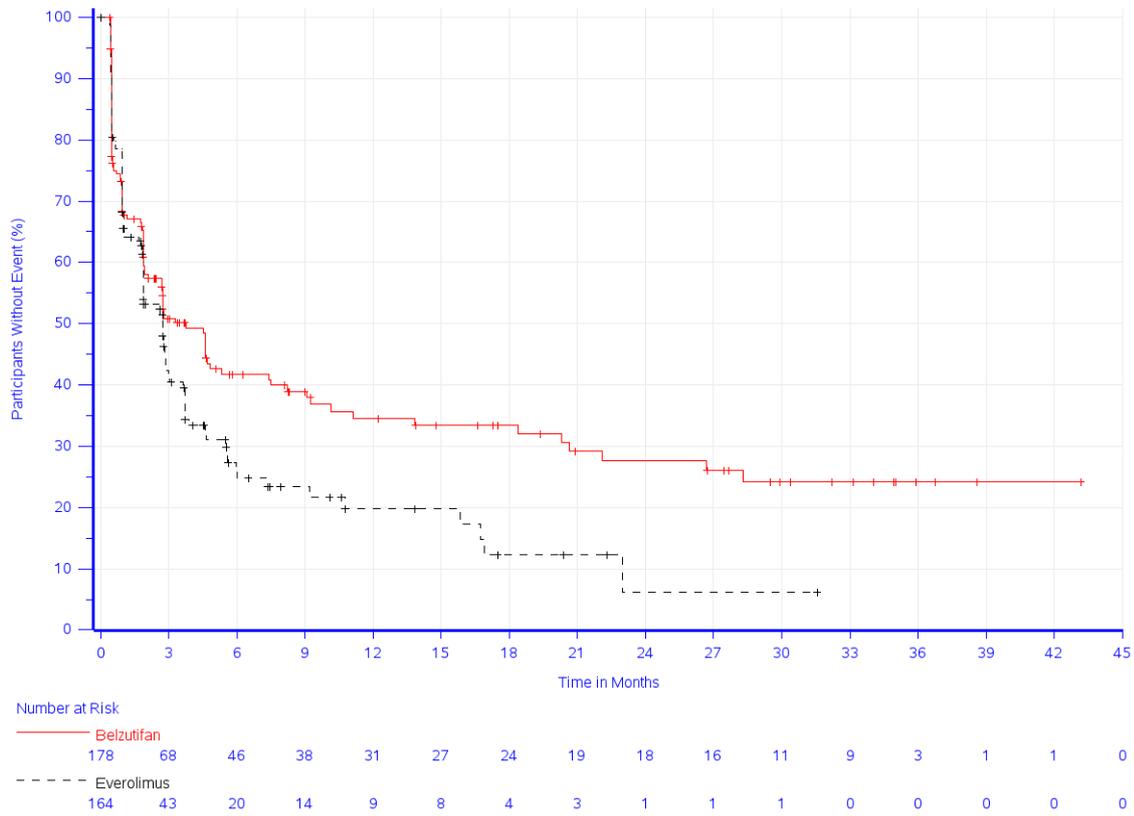
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

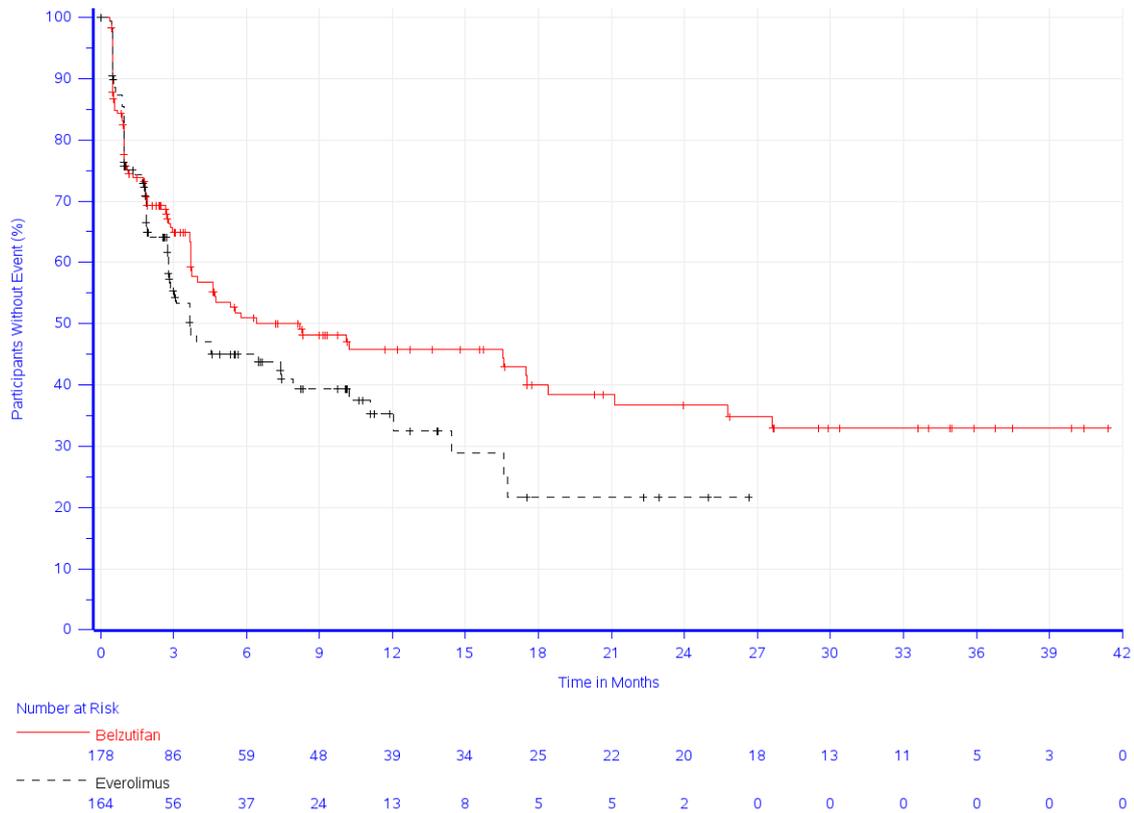
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



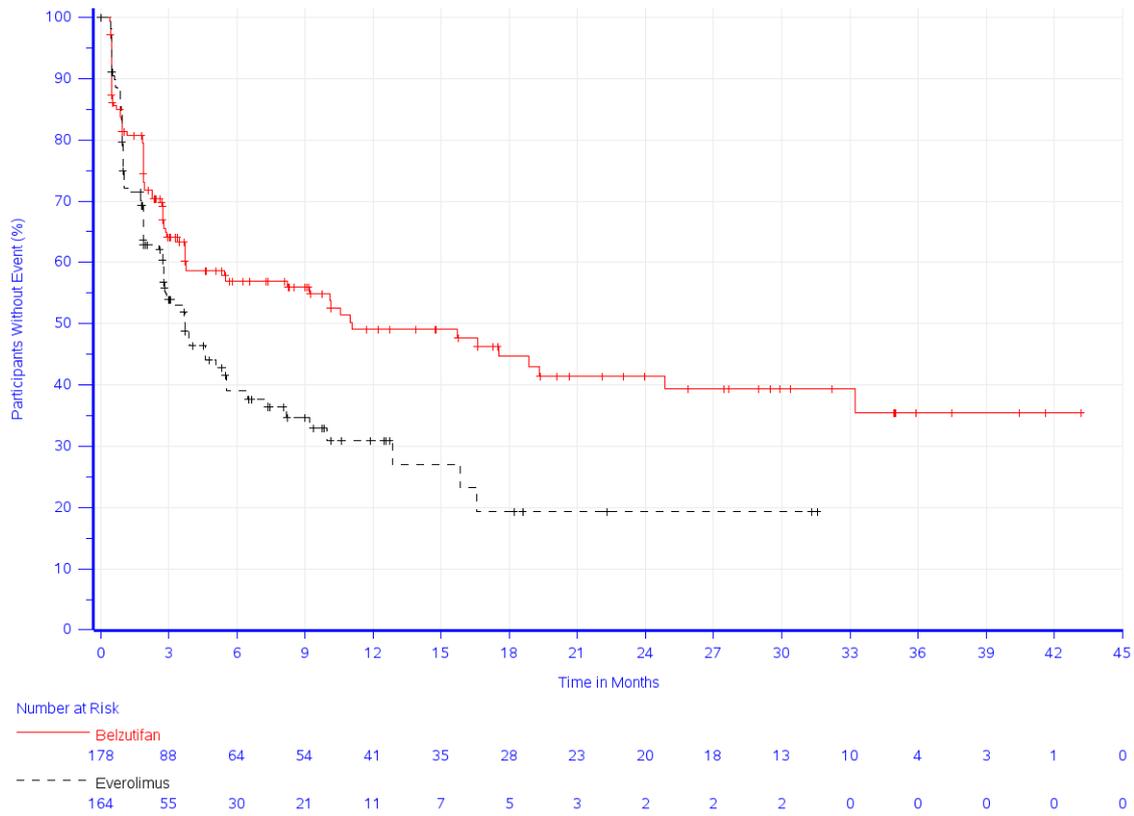
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Pain (10 points)

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



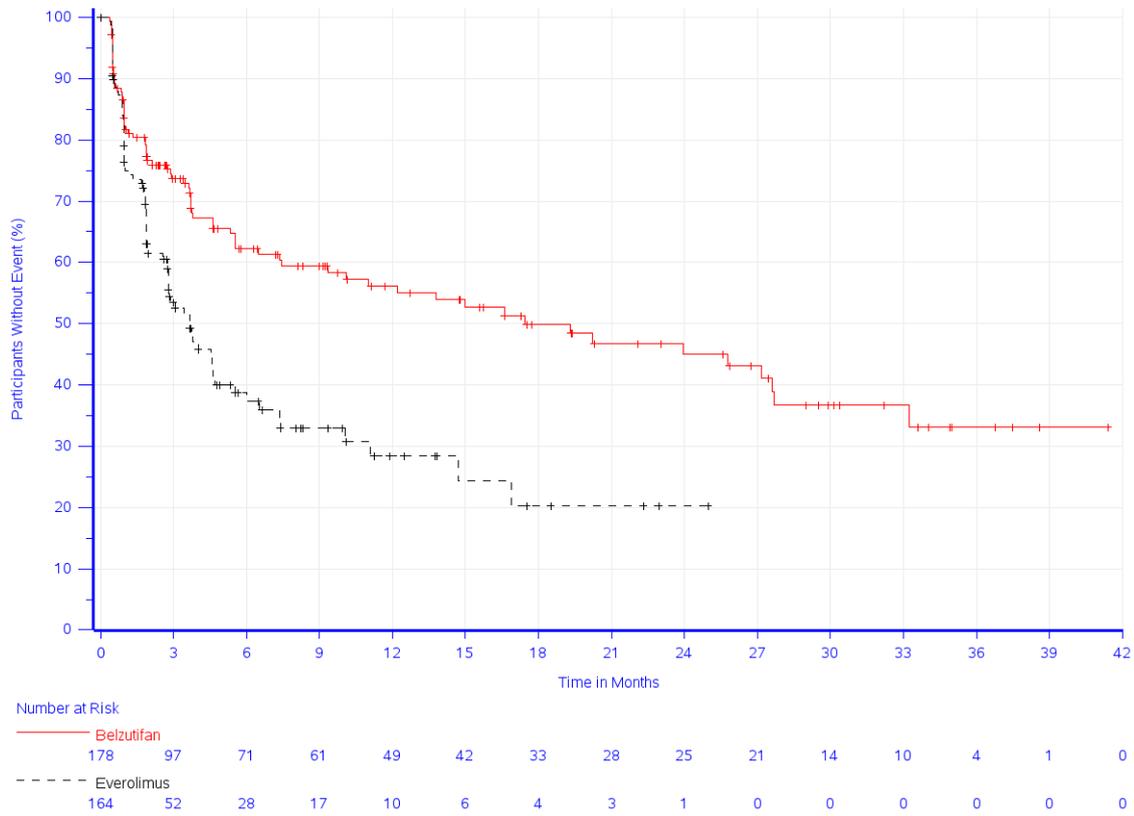
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Dyspnea (10 points)

Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



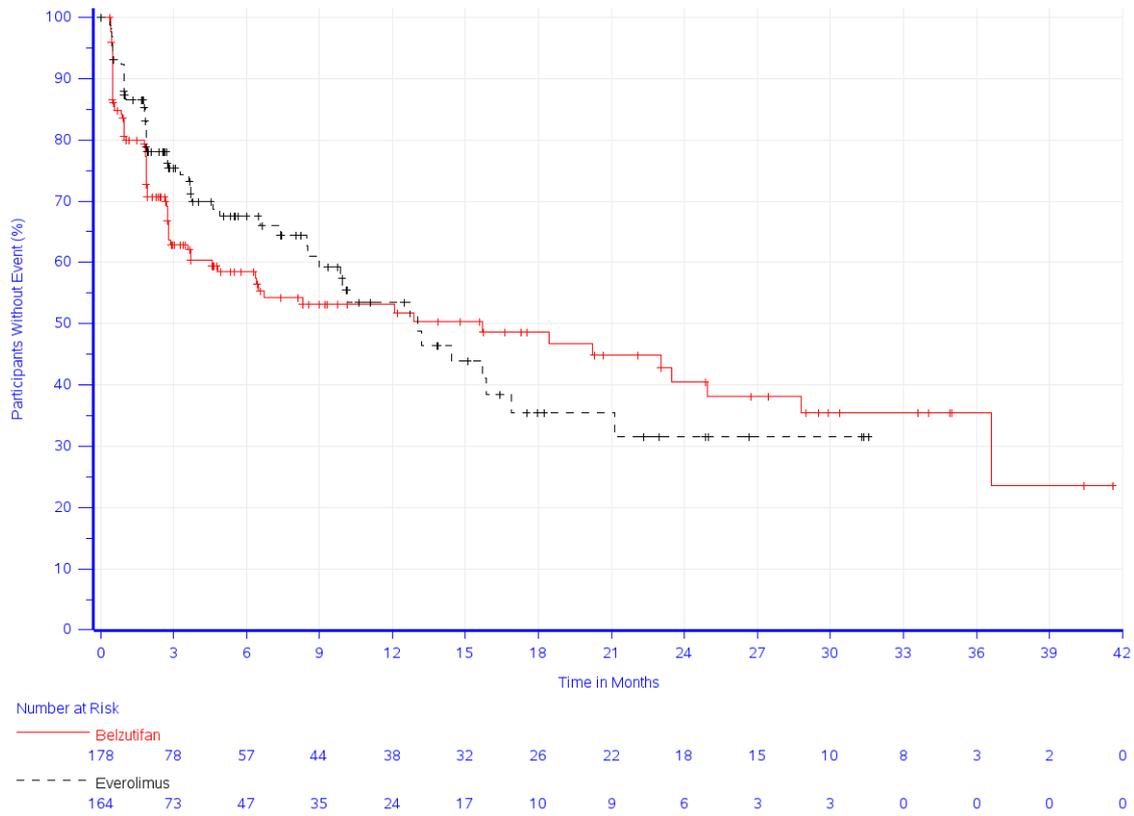
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Insomnia (10 points)

Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



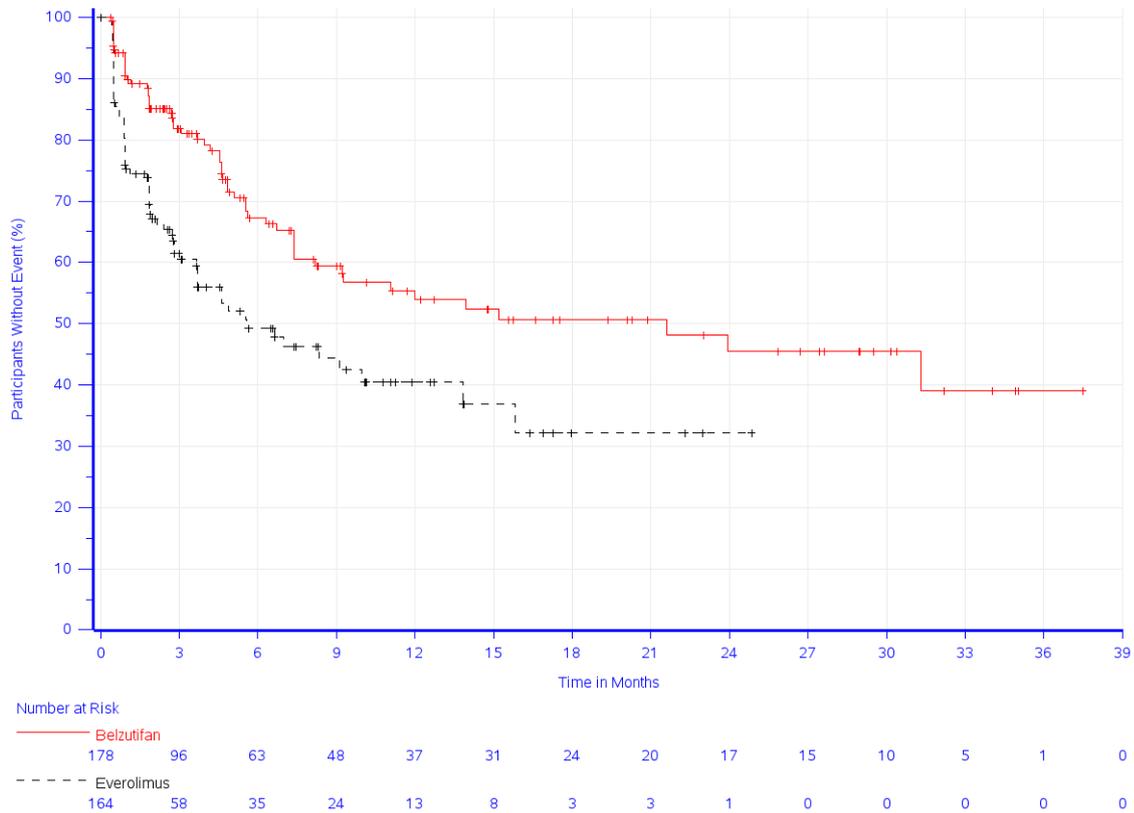
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Appetite Loss (10 points)

Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



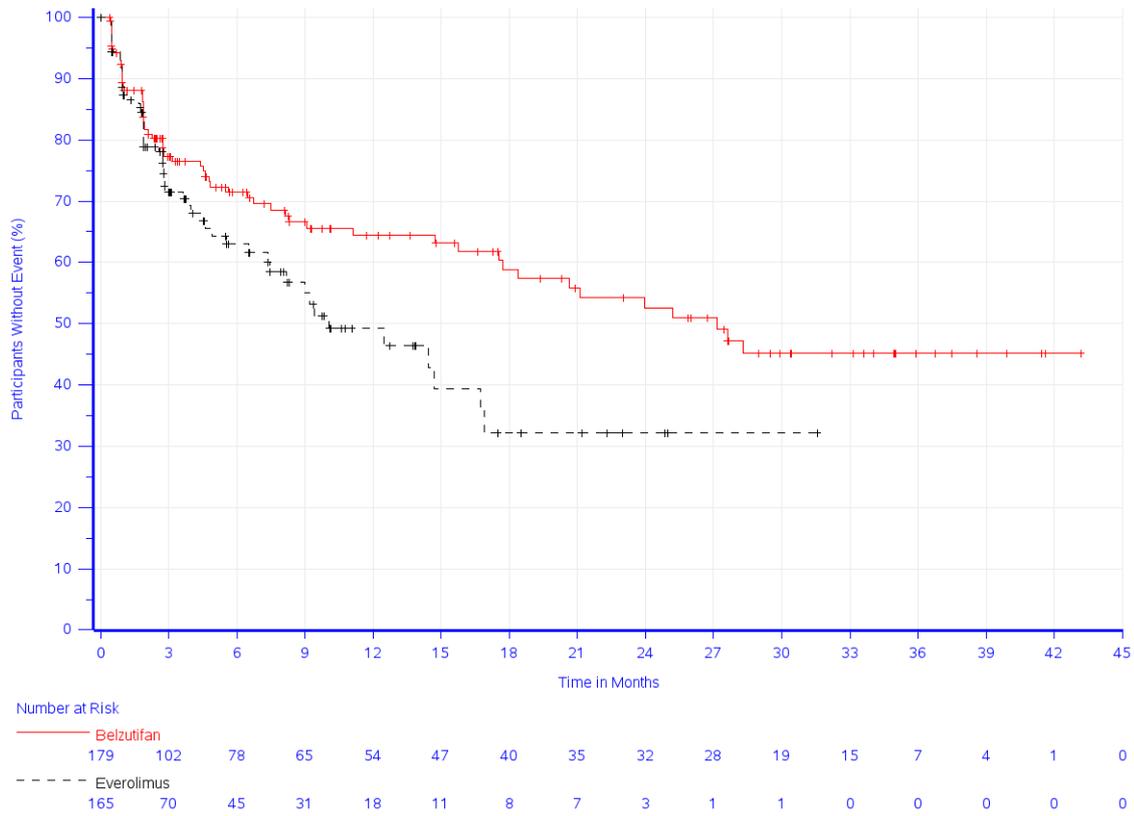
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Diarrhea (10 points)

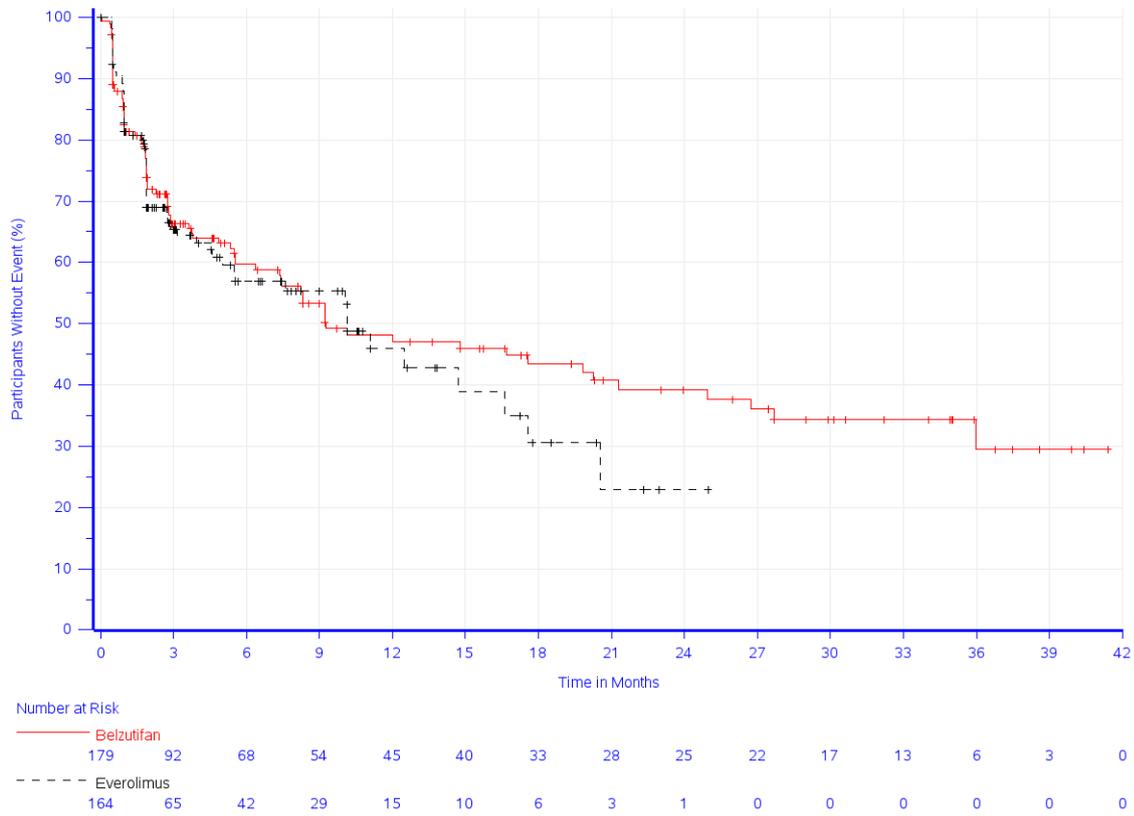
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for FKSI-DRS Total (6 points)

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den FKSI-DRS der Studie LITESPARK 005

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EQ-5D VAS (15 points)

Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS der Studie LITESPARK 005

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.4 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Die <u>Objektive Ansprechrates</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen 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).</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod) und keine onkologische Folgetherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod) und eine onkologische Folgetherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der onkologischen Folgetherapie zensiert. Patient:innen mit Ereignis (Progress oder Tod) nach zwei oder mehr versäumten Krankheitsbewertungen oder nach onkologischer Folgetherapie werden zum Zeitpunkt der letzten davor erfolgten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen mit Ereignis (Progress oder Tod) nach einer versäumten Krankheitsbewertung und vor onkologischer Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Progresses bzw. Tod als Ereignis gezählt. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Die Auswertungen Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens befinden sich ergänzend in Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
ITT: Intention-To-Treat; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Objektive Ansprechrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien 1.1. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus		
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Differenz in % ^e [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate ^f	188	48 (25,5)	182	6 (3,3)	7,74 [3,40; 17,65]	< 0,001	22,24 [15,68; 29,29]

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm beträgt.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Basierend auf der Miettinin und Nurminen-Methode.
f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung
BICR: Blinded Independent Central Review; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumor; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Die Objektive Ansprechrate ist mit 25,5 % im Interventionsarm gegenüber 3,3 % im Kontrollarm statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 7,74 [3,40; 17,65]; $p < 0,001$). Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 22,24 % ([95 %-KI]: [15,68 %; 29,29 %]) (Tabelle 4-41).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,73 Monate im Interventionsarm und 2,96 Monate im Kontrollarm. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Dauer des Ansprechens im Interventionsarm 17,48 Monate und im Kontrollarm 10,94 Monate. Im Interventionsarm zeigten mehr Patient:innen ein Ansprechen im Vergleich zum Kontrollarm (48 vs. 6 Patient:innen). Während im Interventionsarm 7 Patient:innen (3,7 %) ein komplettes und 41 Patient:innen (21,8 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 0 Patient:innen (0,0 %) mit komplettem und 6 Patient:innen (3,3 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate war mit 33 Patient:innen (70,2 %) im Interventionsarm höher als mit 3 Patient:innen (50,0 %) im Kontrollarm (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual [75] die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen [27].</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend in Anhang 4-G.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 3, 5, 9, ab Woche 13 alle 4 Wochen oder bis Therapieabbruch und im Rahmen des 30-Tage-Follow-up nach Therapieabbruch erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der LITESPARK 005 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30) zu Baseline in beiden Studienarmen bei fast 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 13 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogression erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten, des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten	[95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten	[95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)			
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	178	114 (64,0)	4,6 [2,8; 5,6]	164	99 (60,4)	2,8 [1,9; 4,5]	0,77 [0,59; 1,02]	0,071
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	178	100 (56,2)	4,8 [2,8; 11,1]	164	100 (61,0)	3,1 [2,6; 4,9]	0,76 [0,57; 1,01]	0,060
Rollenfunktion	178	114 (64,0)	2,8 [1,9; 4,6]	164	110 (67,1)	1,9 [1,7; 2,8]	0,80 [0,61; 1,04]	0,097
Emotionale Funktion	178	91 (51,1)	6,4 [3,7; 15,7]	164	80 (48,8)	4,5 [2,8; 8,3]	0,86 [0,63; 1,17]	0,330
Kognitive Funktion	178	121 (68,0)	2,8 [1,9; 4,2]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,5]	1,13 [0,86; 1,50]	0,371
Soziale Funktion	178	97 (54,5)	4,8 [2,8; 12,0]	164	98 (59,8)	2,8 [1,9; 4,6]	0,76 [0,57; 1,00]	0,054
<p>a: Database cutoff date: 15. April 2024</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien</p> <p>c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. die erste Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS bzw. für die erste Verschlechterung um 6 Punkte oder mehr gegenüber Baseline für den FKSI-DRS Total Score</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder beim Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-44; Abbildung 19 bis Abbildung 24).

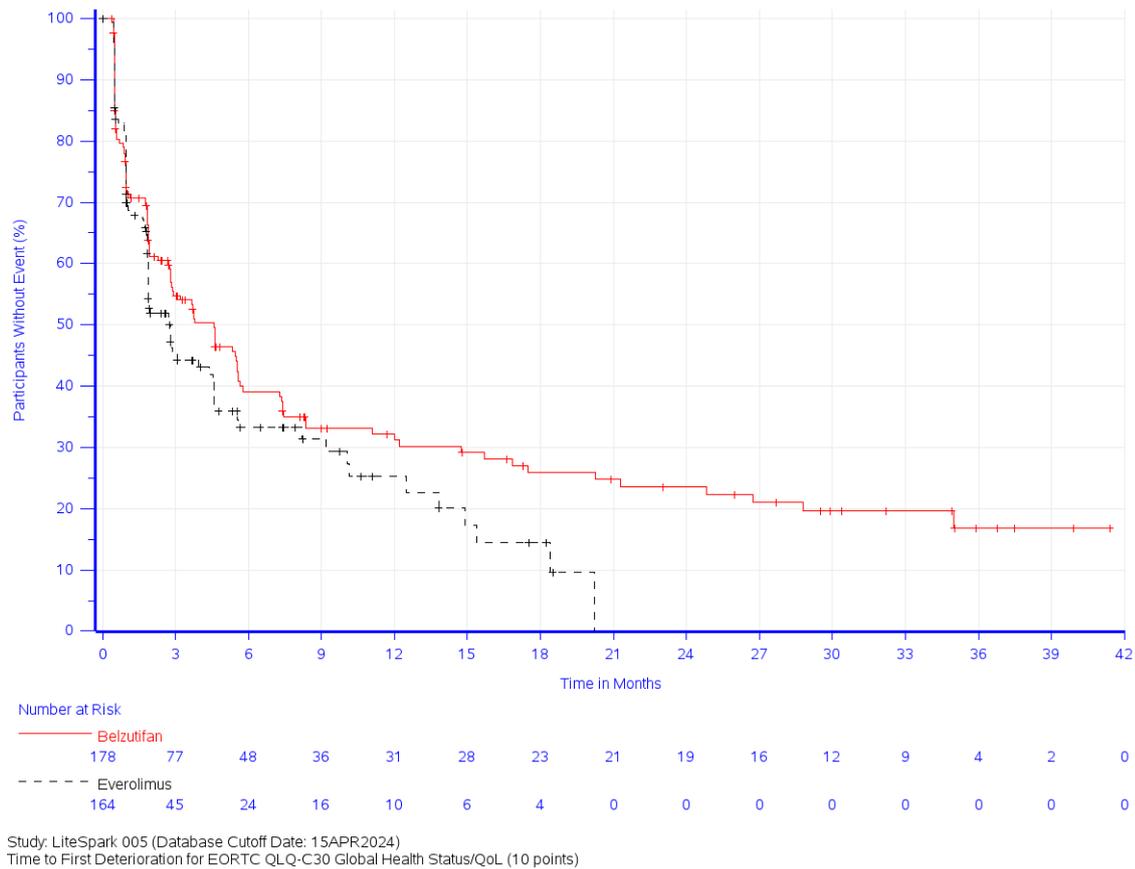
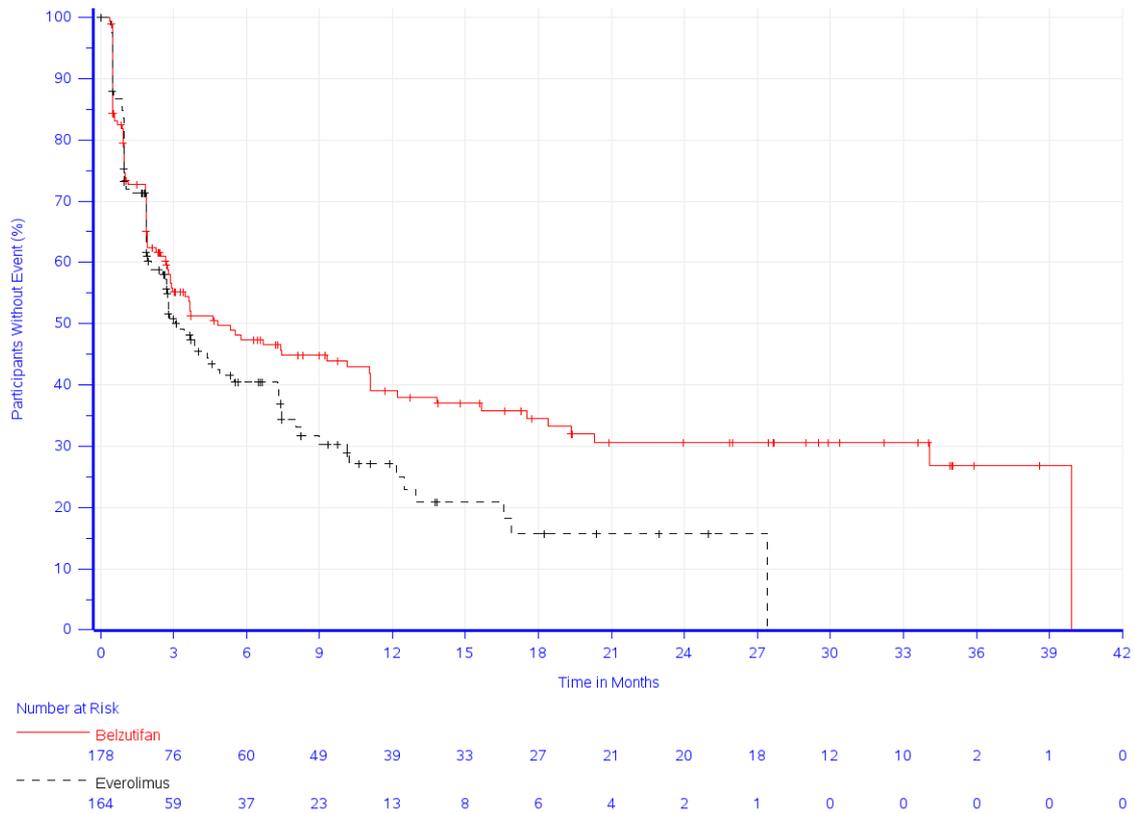


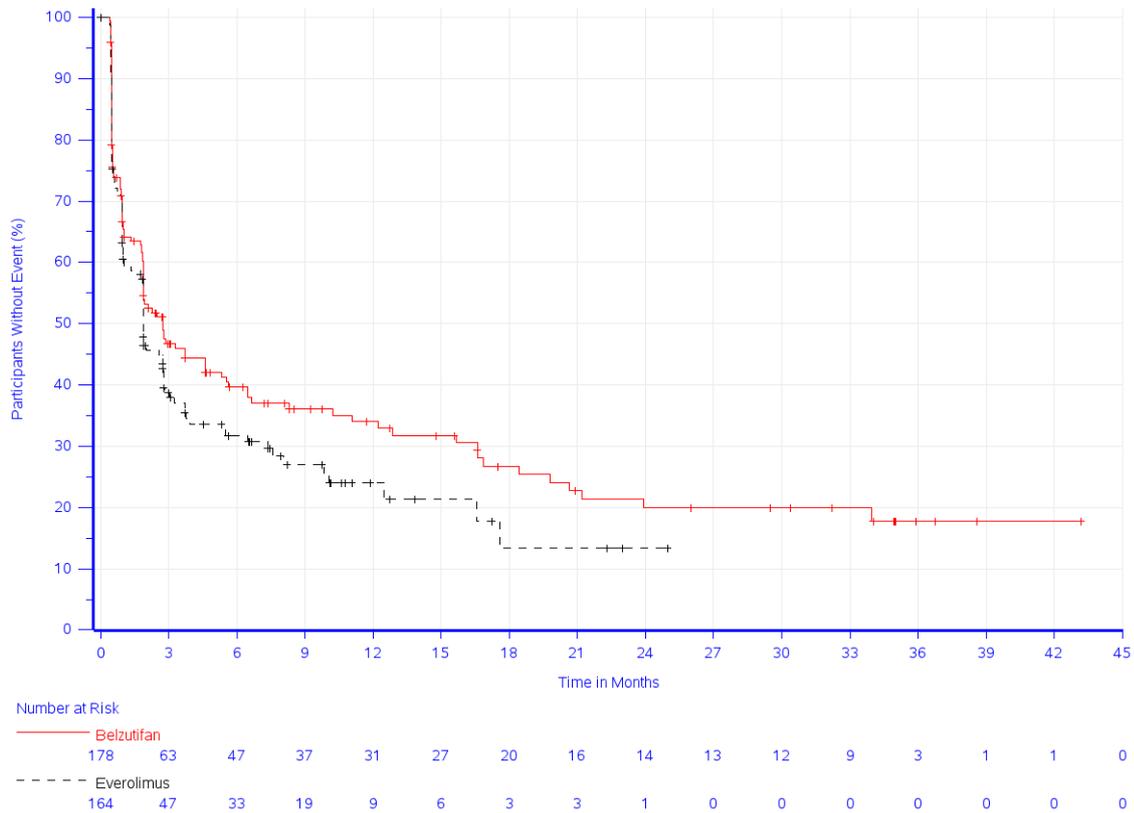
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

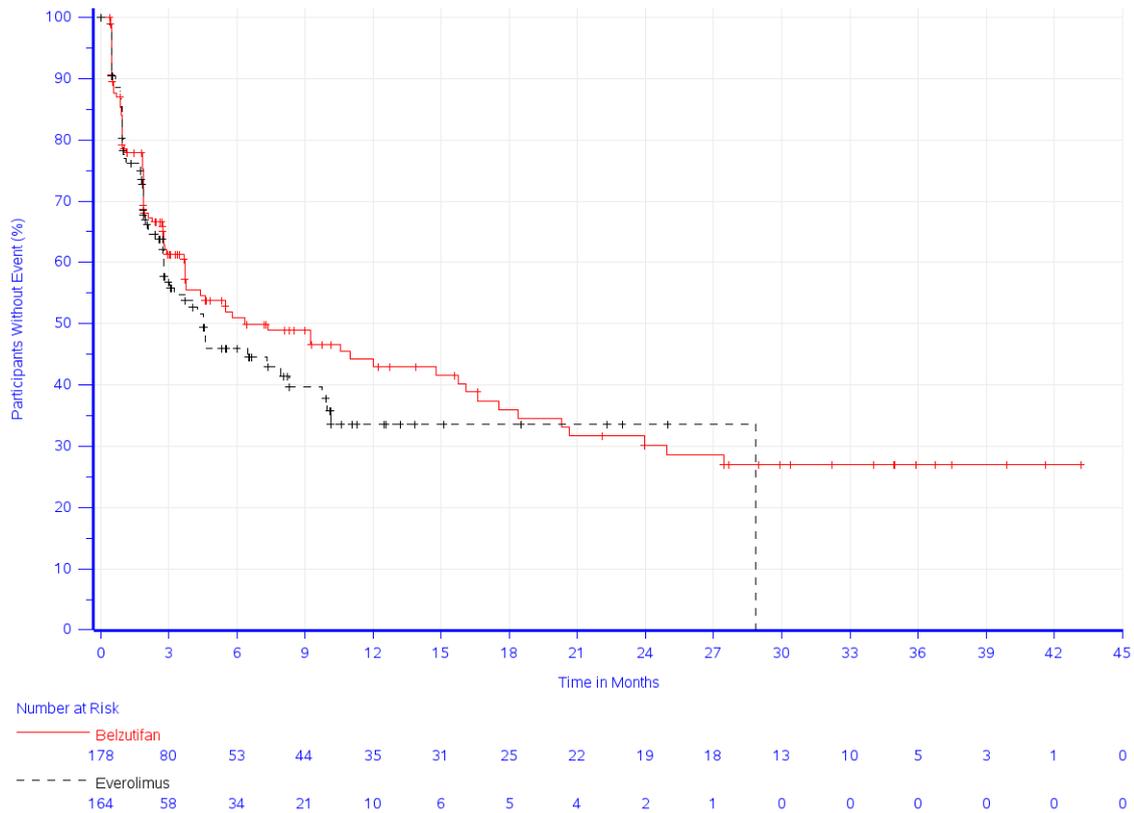
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

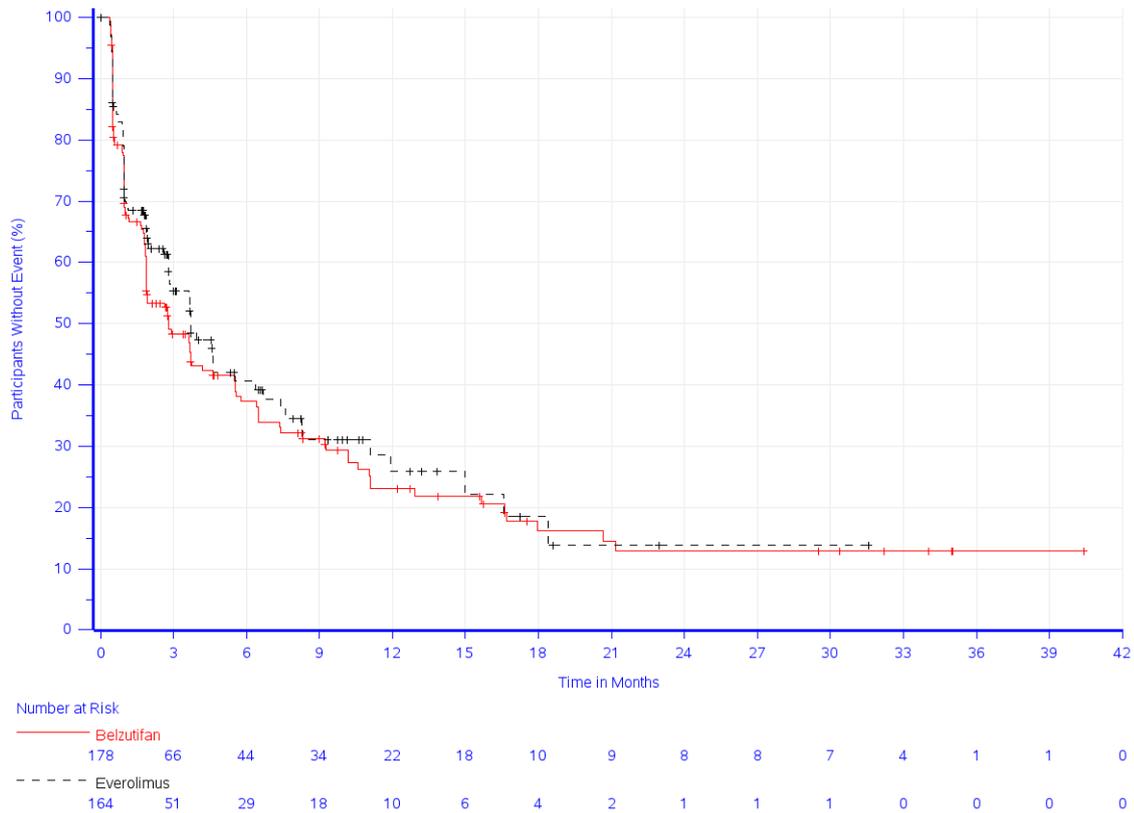
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005

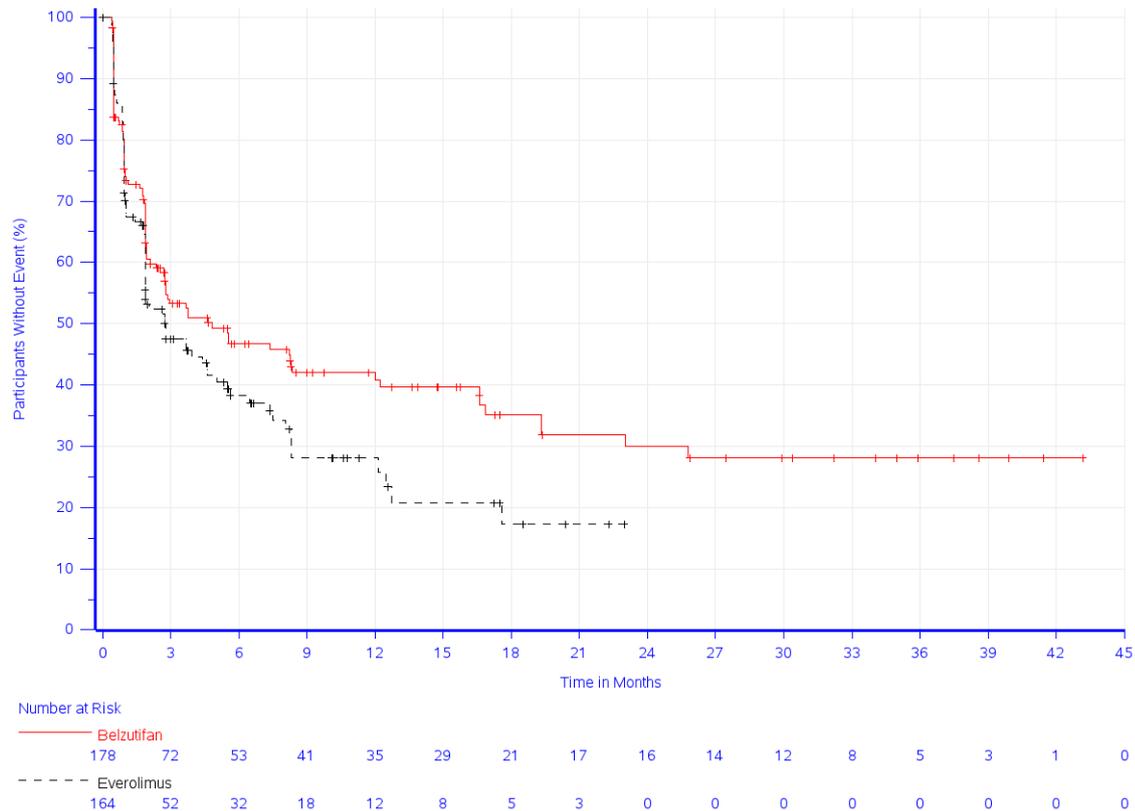
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning (10 points)

Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Time to First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie LITESPARK 005
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei Patient:innen, denen 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 Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen 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 einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) 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 5.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen 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. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: APaTPopulation: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus			
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	186	185 (99,5)	1,9 [1,4; 2,1]	177	175 (98,9)	1,4 [1,1; 1,9]	0,83 [0,67; 1,02]	0,072
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	186	83 (44,6)	98,9 [58,9; -]	177	69 (39,0)	69,3 [51,1; 122,6]	0,93 [0,67; 1,29]	0,651
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	186	123 (66,1)	27,9 [16,1; 38,7]	177	105 (59,3)	20,1 [14,9; 29,1]	0,88 [0,67; 1,15]	0,340
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	186	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	177	25 (14,1)	136,4 [104,3; -]	0,35 [0,17; 0,70]	0,003

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie LITESPARK 005 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,67; 1,02]; $p = 0,072$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 1,9 Wochen und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 1,4 Wochen (Tabelle 4-47; Abbildung 25).

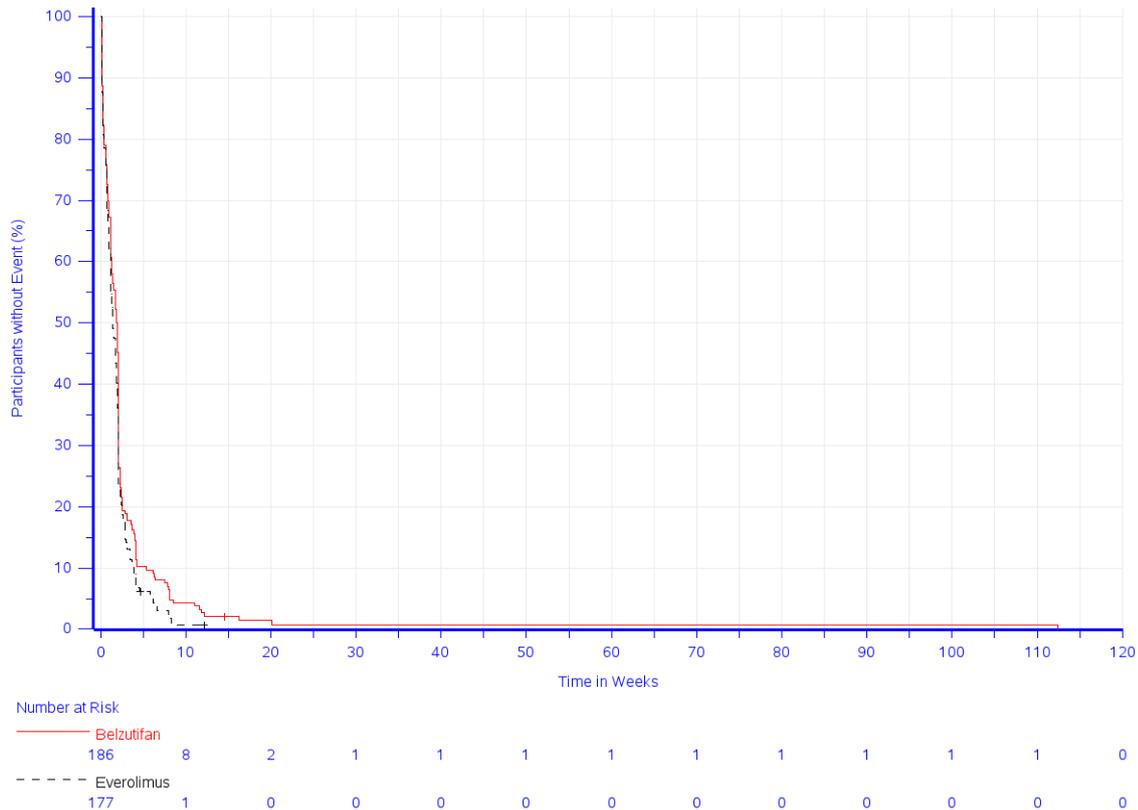


Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie LITESPARK 005

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie LITESPARK 005 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,67; 1,29]; $p = 0,651$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 98,9 Wochen und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 69,3 Wochen (Tabelle 4-47; Abbildung 26).

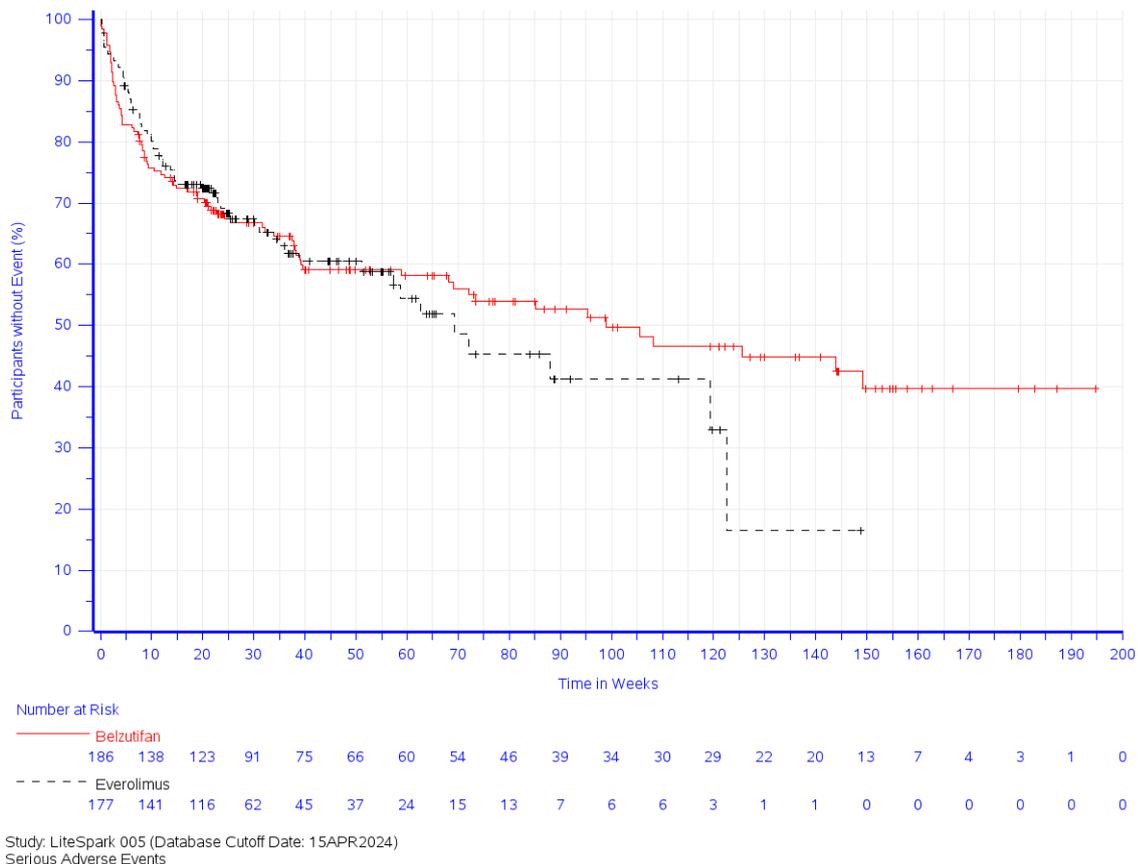
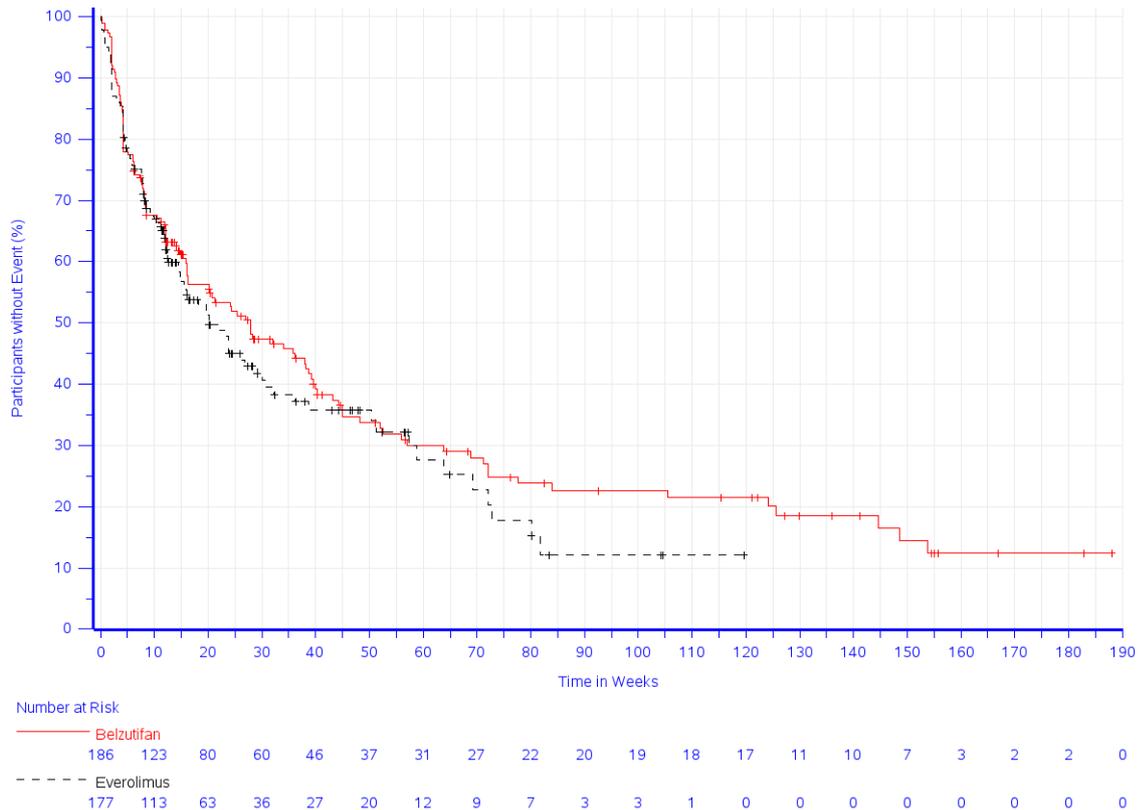


Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 005

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,67; 1,15]; $p = 0,340$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 27,9 Wochen und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 20,1 Wochen (Tabelle 4-47; Abbildung 27).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie LITESPARK 005
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie LITESPARK 005 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,17; 0,70]; $p = 0,003$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belzutifan-Arm nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 136,4 Wochen (Tabelle 4-47; Abbildung 28).

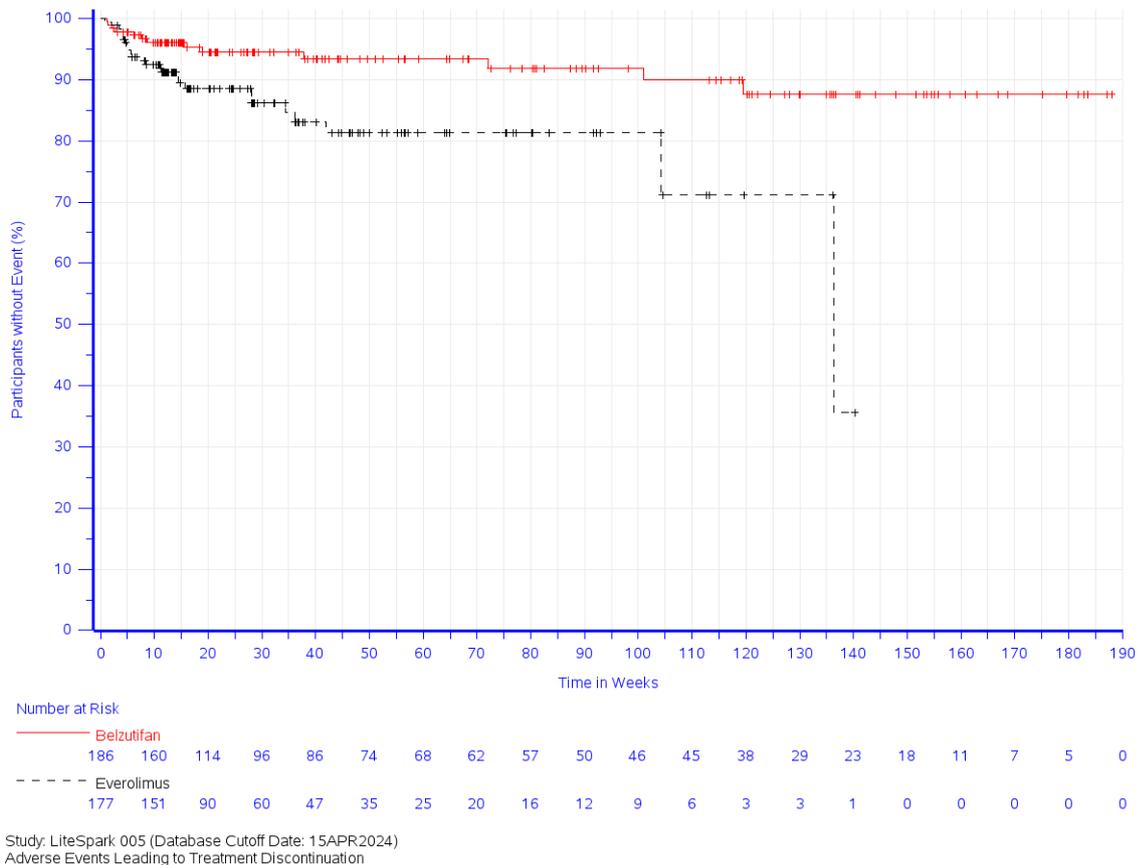


Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie LITESPARK 005

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-45 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen 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.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: APaTPopulation: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	152 (81,7)	4,1 [4,1; 7,9]	107 (60,5)	12,3 [8,1; 16,0]	1,87 [1,46; 2,41]	< 0,001	< 0,001
Anämie	150 (80,6)	4,1 [4,1; 7,9]	99 (55,9)	15,9 [12,1; 31,6]	2,15 [1,66; 2,78]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	6 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,18; 1,34]	0,166	0,222
Herzerkrankungen	22 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,85; 3,85]	0,125	0,249
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,45; 3,45]	0,678	0,760
Augenerkrankungen	24 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,77; 3,06]	0,219	0,384
Sehen verschwommen	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	0,011
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97 (52,2)	40,3 [16,1; 70,1]	114 (64,4)	4,4 [3,4; 12,1]	0,58 [0,44; 0,77]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,61; 2,93]	0,473	0,510
Verstopfung	32 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,86 [1,40; 5,85]	0,004	0,011
Diarrhoe	29 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	36 (20,3)	135,7 [135,7; -]	0,57 [0,34; 0,94]	0,028	0,047
Übelkeit	34 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	21 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,79; 2,38]	0,255	0,298
Stomatitis	5 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	65 (36,7)	Nicht erreicht [58,4; -]	0,05 [0,02; 0,13]	< 0,001	< 0,001
Erbrechen	29 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,80; 2,84]	0,210	0,267
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (66,7)	12,6 [7,4; 20,1]	107 (60,5)	12,1 [8,1; 23,7]	1,03 [0,79; 1,34]	0,827	0,827
Asthenie	28 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	23 (13,0)	Nicht erreicht [113,4; -]	0,97 [0,55; 1,70]	0,911	n.s.
Brustkorbschmerz	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,53; 3,88]	0,482	n.s.

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erschöpfung	60 (32,3)	Nicht erreicht [91,7; -]	41 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,87; 1,93]	0,208	n.s.
Peripheres Ödem	32 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	32 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,56; 1,50]	0,720	n.s.
Fieber	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	22 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,18; 0,78]	0,008	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70 (37,6)	87,3 [53,9; 112,0]	68 (38,4)	52,0 [41,1; 58,7]	0,58 [0,41; 0,82]	0,002	0,008
COVID-19	22 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,40; 1,61]	0,532	n.s.
Pneumonie	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (9,0)	Nicht erreicht [122,6; -]	0,56 [0,26; 1,18]	0,126	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (8,6)	Nicht erreicht [163,0; -]	14 (7,9)	Nicht erreicht [108,6; -]	0,68 [0,32; 1,45]	0,314	0,471
Untersuchungen	77 (41,4)	58,0 [35,9; -]	75 (42,4)	57,1 [23,9; 76,6]	0,82 [0,60; 1,14]	0,235	0,384
Alaninaminotransferase erhoeht	26 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,83; 3,09]	0,161	0,222
Aspartataminotransferase erhoeht	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,73; 2,94]	0,287	0,321
Kreatinin im Blut erhoeht	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,25; 1,06]	0,070	0,109
Triglyzeride im Blut erhoeht	7 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,21; 1,48]	0,240	0,292
Gewicht erniedrigt	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,16; 0,85]	0,020	0,035
Gewicht erhoeht	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (39,2)	84,1 [64,7; -]	89 (50,3)	22,1 [12,1; 43,1]	0,52 [0,38; 0,72]	< 0,001	< 0,001
Appetit vermindert	31 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	24 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,63; 1,84]	0,796	0,825
Hyperglykaemie	7 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	24 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,06; 0,40]	< 0,001	< 0,001
Hypertriglyzeridaemie	6 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	26 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,08; 0,45]	< 0,001	0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	82 (44,1)	60,1 [42,6; 84,6]	62 (35,0)	52,9 [33,6; 72,1]	1,08 [0,77; 1,51]	0,653	0,760
Arthralgie	33 (17,7)	Nicht erreicht [151,3; -]	13 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,97; 3,60]	0,061	n.s.
Rueckenschmerzen	30 (16,1)	Nicht erreicht [142,6; -]	16 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,67; 2,33]	0,487	n.s.
Myalgie	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [1,00; 12,46]	0,050 ^h	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	17 (9,1)	Nicht erreicht [163,0; -]	12 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,41; 1,91]	0,759	n.s.

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^f	11 (5,9)	Nicht erreicht [171,3; -]	8 (4,5)	Nicht erreicht [104,3; -]	0,75 [0,28; 2,01]	0,568	0,730
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)							
Erkrankungen des Nervensystems	72 (38,7)	99,1 [68,3; 148,6]	34 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [1,18; 2,71]	0,006	0,018
Schwindel	30 (16,1)	Nicht erreicht [148,6; -]	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	11,41 [2,70; 48,16]	< 0,001	0,003
Kopfschmerzen	25 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,87; 3,52]	0,115	0,169
Psychiatrische Erkrankungen	21 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,57; 2,27]	0,718	0,760
Schlaflosigkeit	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,48; 3,70]	0,579	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (15,6)	Nicht erreicht [163,6; -]	32 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,35; 1,00]	0,052	0,117
Proteinurie	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,08; 0,80]	0,020	0,035
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	88 (47,3)	57,9 [39,1; 91,1]	93 (52,5)	21,1 [14,7; 34,4]	0,67 [0,49; 0,90]	0,008	0,020
Husten	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	30 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,26; 0,84]	0,011	0,022
Dyspnoe	35 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (15,3)	Nicht erreicht [100,4; -]	1,03 [0,62; 1,72]	0,906	0,906
Nasenbluten	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	15 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,07; 0,62]	0,005	0,011
Hypoxie	34 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	30,97 [4,24; 226,49]	< 0,001	0,003
Pneumonitis	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	25 (14,1)	136,4 [136,4; -]	0,03 [0,00; 0,20]	< 0,001	0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (25,8)	Nicht erreicht [110,0; -]	89 (50,3)	20,1 [7,3; -]	0,36 [0,25; 0,51]	< 0,001	< 0,001
Juckreiz	18 (9,7)	Nicht erreicht [169,1; -]	32 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,23; 0,77]	0,005	0,011
Ausschlag	9 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	36 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,10; 0,43]	< 0,001	< 0,001
Gefäßerkrankungen	22 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,62; 2,60]	0,522	0,723
Hypertonie	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,56; 3,53]	0,472	n.s.

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

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

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren							
h: Ungerundeter p-Wert der Interaktion > 0,05							
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor							

In der Studie LITESPARK 005 zeigen sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Belzutifan (Tabelle 4-50). Im Gesamtbild ergibt sich hierdurch keine Fazit-relevante Ableitung. Die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Unterschiede finden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [0,73; 7,45]	0,153	0,229
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	35 (19,8)	122,6 [119,4; -]	0,42 [0,24; 0,73]	0,002	0,007
Pneumonie	8 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (6,2)	Nicht erreicht [122,6; -]	0,48 [0,18; 1,24]	0,129	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	29 (15,6)	Nicht erreicht [170,4; -]	19 (10,7)	Nicht erreicht [136,4; -]	1,30 [0,72; 2,35]	0,378	0,378
Hypoxie	19 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001

a: Database cutoff date: 15. April 2024

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 29) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,73]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$).

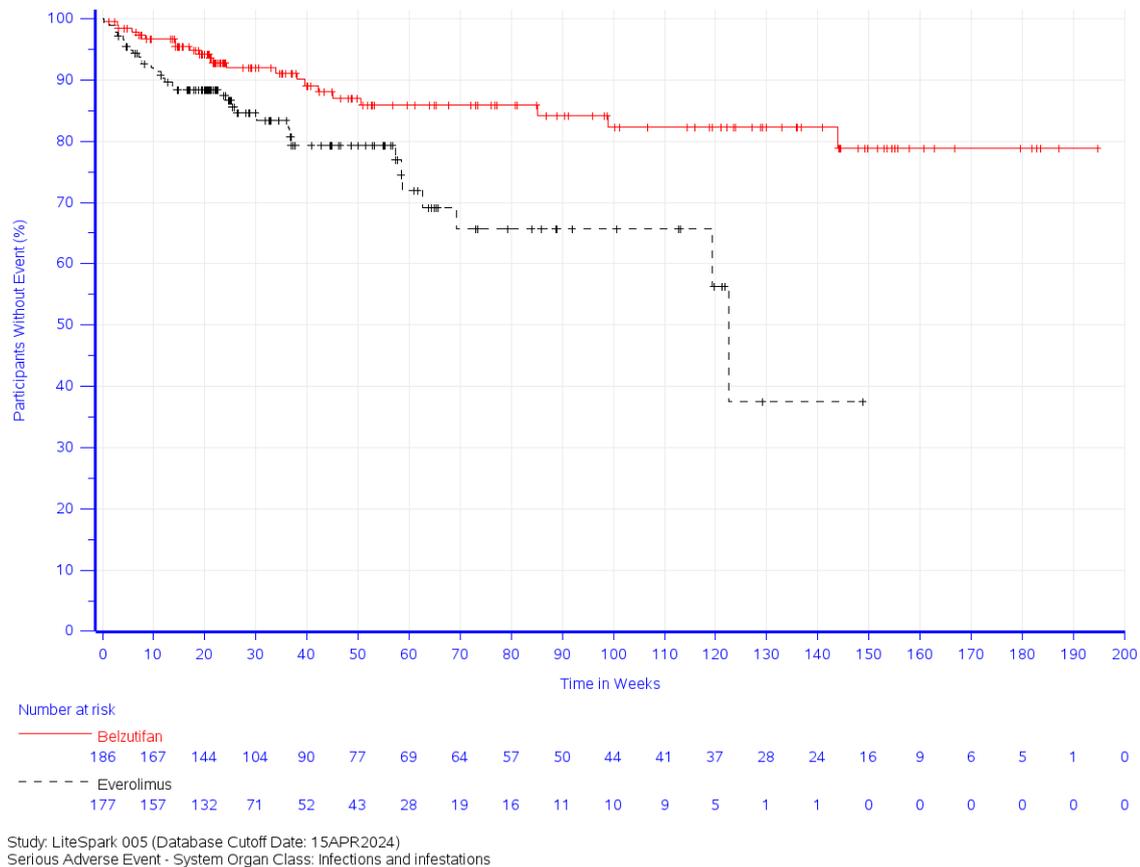
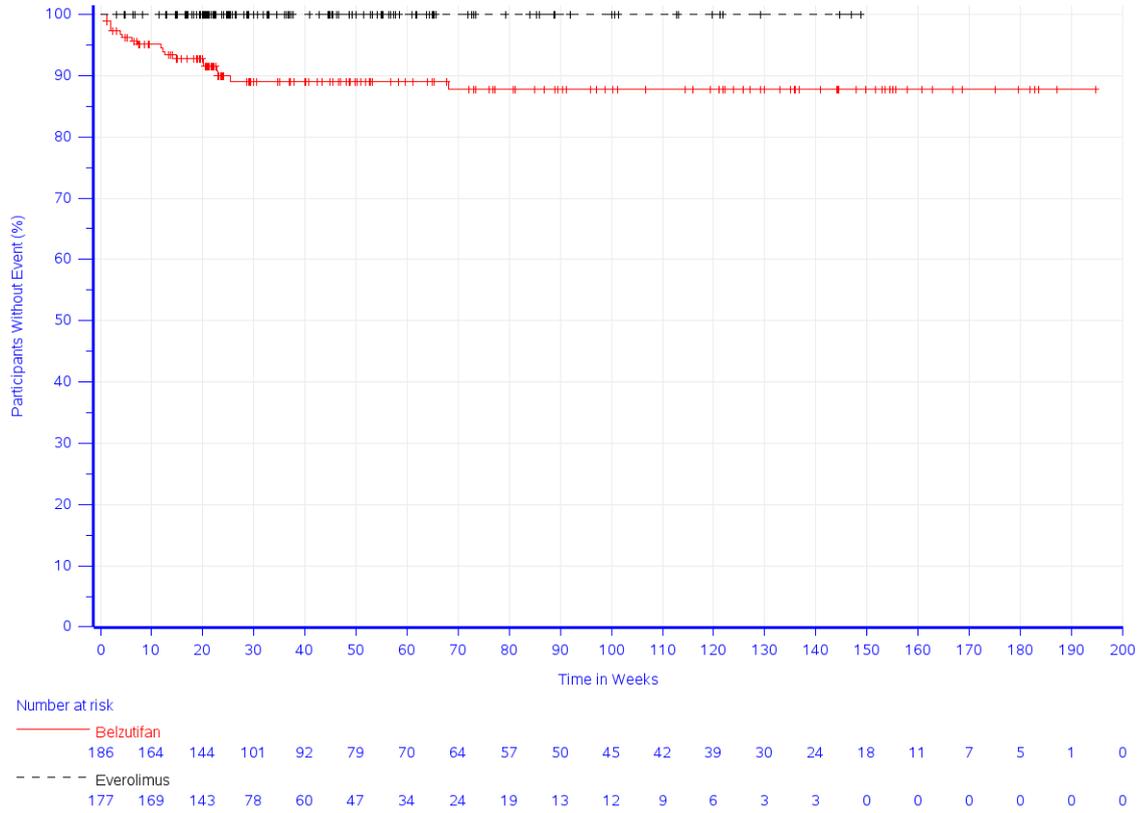


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005
 PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,30 [0,72; 2,35]; $p = 0,378$; $p_{\text{adj}} = 0,378$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Belzutifan hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- Hypoxie (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 30)



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Hypoxia

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoxie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan (N ^b = 186)		Everolimus (N ^b =177)		Belzutifan vs. Everolimus		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (32,8)	119,4 [71,1; -]	33 (18,6)	Nicht erreicht [68,1; -]	1,36 [0,88; 2,09]	0,166	0,266
Anämie	58 (31,2)	119,4 [71,9; -]	30 (16,9)	Nicht erreicht [68,1; -]	1,41 [0,90; 2,21]	0,133	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,25; 1,33]	0,198	0,266
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,33; 1,46]	0,333	0,380
Erschöpfung	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,53]	0,010	0,010
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	37 (20,9)	119,4 [62,6; -]	0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001	0,005
Pneumonie	9 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,6)	Nicht erreicht [122,6; -]	0,52 [0,20; 1,36]	0,182	n.s.
Untersuchungen	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,42; 1,88]	0,760	0,760
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,20; 0,75]	0,005	0,019
Hyperglykaemie	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,64]	0,009	0,010
Erkrankungen des Nervensystems	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,34 [0,72; 15,53]	0,124	0,266
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (19,4)	Nicht erreicht [170,4; -]	19 (10,7)	136,4 [136,4; -]	1,45 [0,82; 2,57]	0,199	0,266
Hypoxie	26 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	22,33 [3,02; 165,09]	0,002	0,007

a: Database cutoff date: 15. April 2024

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,33; 1,46]; $p = 0,333$; $p_{\text{adj}} = 0,380$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-52):

- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,53]; $p = 0,010$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) (Abbildung 31)

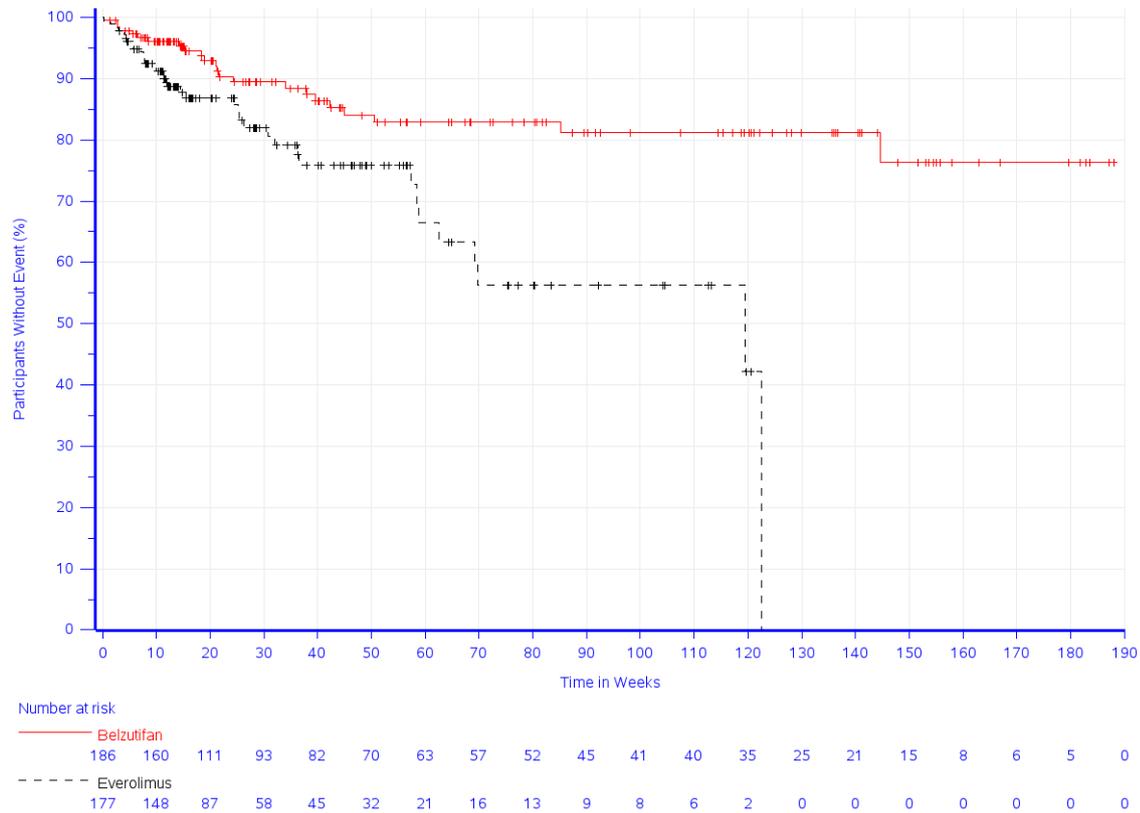


Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Fatigue

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 32) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,22; 0,66]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,005$).



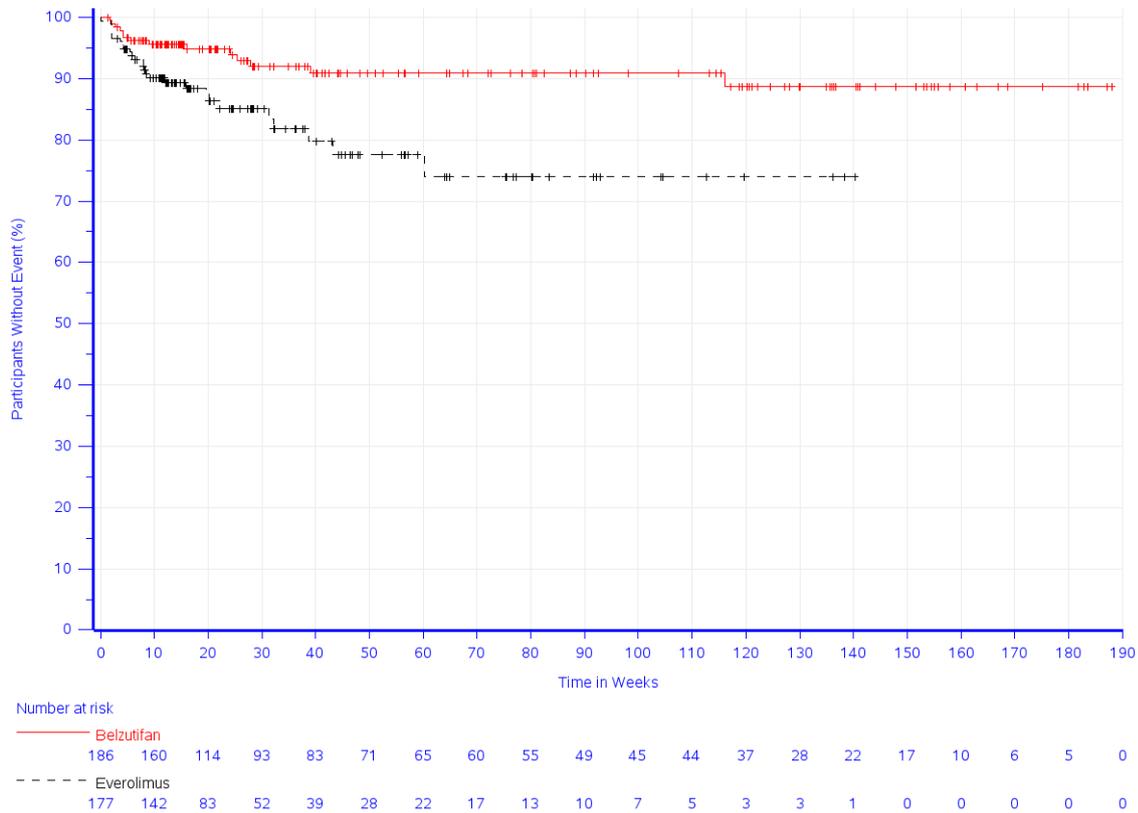
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Infections and infestations

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

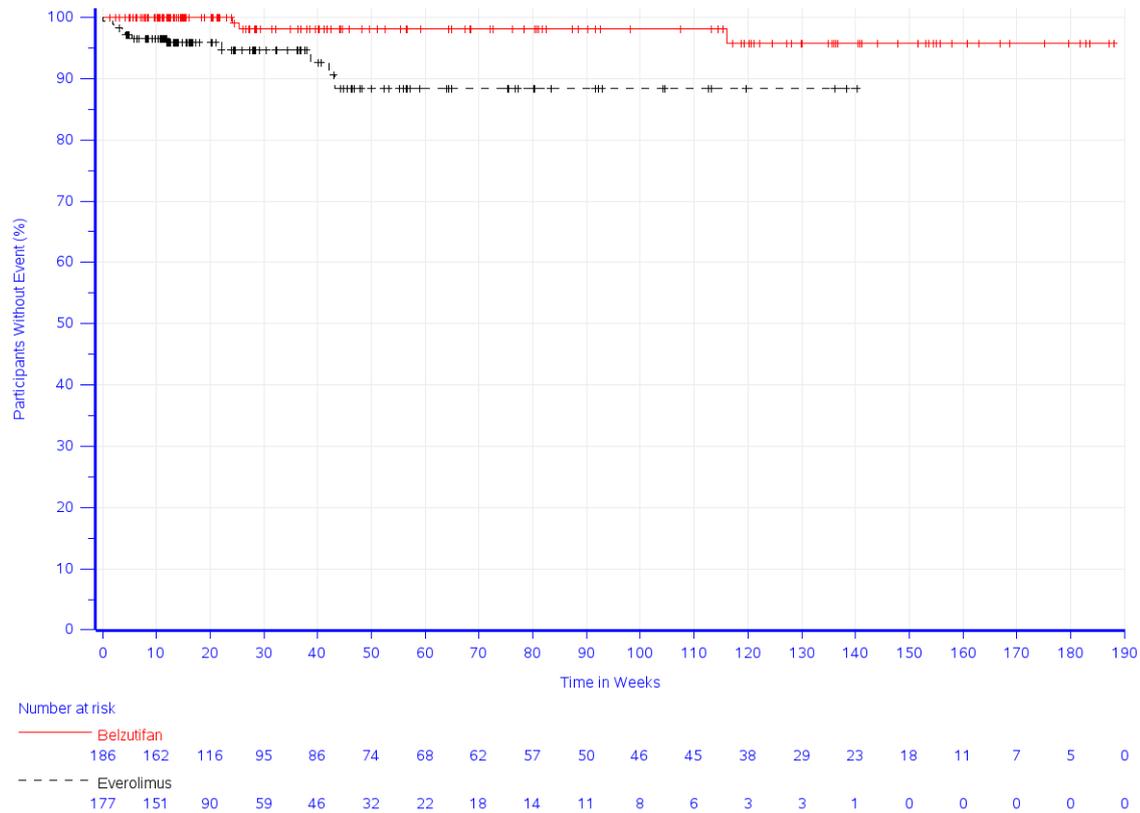
Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 33) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,20; 0,75]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,019$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-52):

- Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,64]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) (Abbildung 34)



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



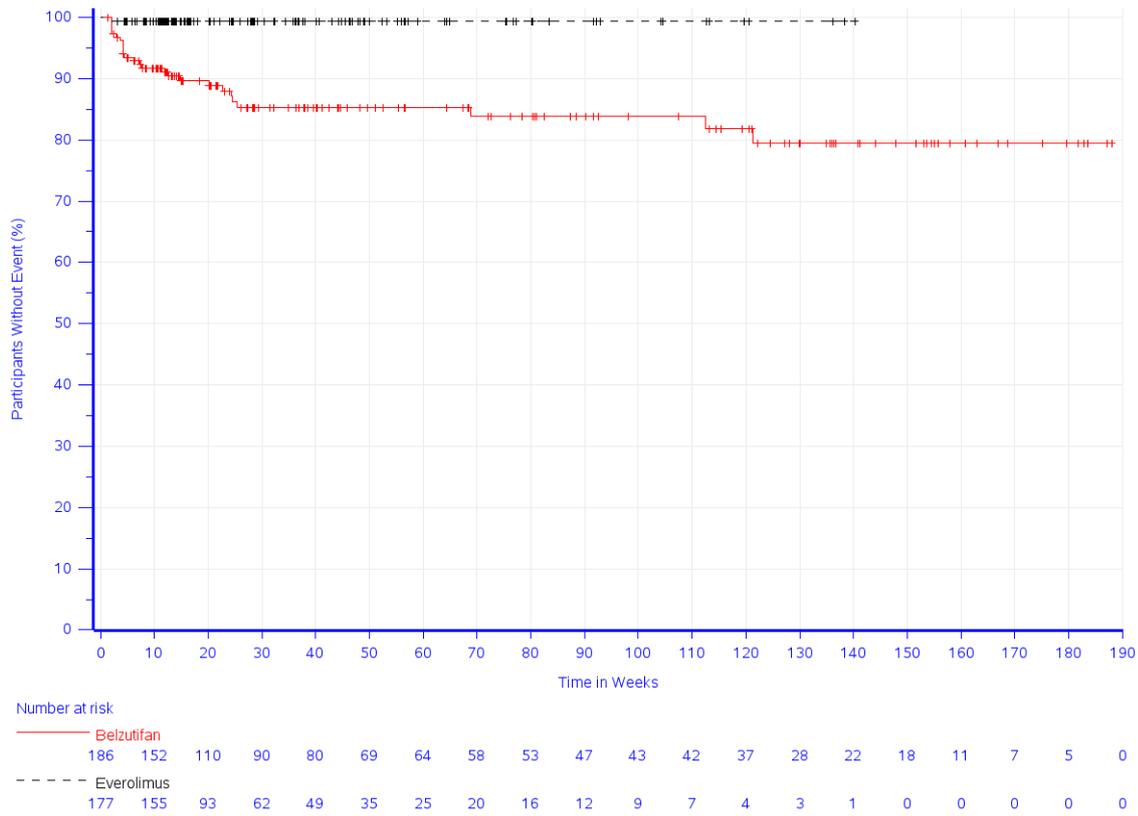
Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Hyperglycaemia

Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,45 [0,82; 2,57]; $p = 0,199$; $p_{adj} = 0,266$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Belzutifan hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-52):

- Hypoxie (HR [95 %-KI]: 22,33 [3,02; 165,09]; $p = 0,002$; $p_{adj} = 0,007$) (Abbildung 35)



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Hypoxia

Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoxie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 005

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan (N ^c = 186)	Everolimus (N ^c = 177)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	13 (7,0)	25 (14,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (0,6)
Anämie	0 (0,0)	1 (0,6)
Herzkrankungen	1 (0,5)	1 (0,6)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,1)	1 (0,6)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (0,6)
Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,1)	3 (1,7)
Erschöpfung	1 (0,5)	3 (1,7)
Multiorganversagen	1 (0,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	1 (0,6)
Sepsis	1 (0,5)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0,0)
Verkehrsunfall	1 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (0,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,6)
Hyperglykaemie	0 (0,0)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (0,6)
Blasenkrebs	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	1 (0,6)
Ischaemischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,6)
Krampfanfall	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,1)	1 (0,6)
Nephrolithiasis	1 (0,5)	0 (0,0)
Oligurie	1 (0,5)	0 (0,0)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,2)	11 (6,2)
Akute interstitielle Pneumonitis	0 (0,0)	1 (0,6)
Dyspnoe	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypoxie	2 (1,1)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	2 (1,1)
Pleuraerguss	1 (0,5)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	7 (4,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	2 (1,1)
Angiooedem	0 (0,0)	1 (0,6)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,6)
a: Database cutoff date: 15. April 2024		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien		
PT: Preferred Term; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor		

In der Studie LITESPARK 005 brachen im Interventionsarm 7,0 % und im Kontrollarm 14,1% der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die

häufigste SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruht, war Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,2 % vs. 6,2 %), (Tabelle 4-53).

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 005	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende ECI • Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende ECI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden ECI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden ECI.</p> <p><u>Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren ECI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren ECI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Als ECI waren die folgenden PT definiert: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Dyspnoe und Hypoxie.</p> <p>Patient:innen 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. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15. April 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert.</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</p>

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LITESPARK 005						
Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)						
Schwerwiegende ECI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)			
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse	186	25 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	177	9 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,64 [1,23; 5,67]	0,013
Schweres unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse (CTCAE Grad 3-5)	186	74 (39,8)	78,3 [52,0; 148,6]	177	34 (19,2)	Nicht erreicht [68,1; -]	1,75 [1,16; 2,65]	0,008

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

Das unerwünschte Ereignis von klinischem Interesse "Anämie" besteht aus den Preferred Terms "Anaemie" und "Haemoglobin erniedrigt", das unerwünschte Ereignis von klinischem Interesse "Dyspnoe" besteht aus dem Preferred Term "Dyspnoe" und das unerwünschte Ereignis von klinischem Interesse "Hypoxie" besteht aus dem Preferred Term "Hypoxie", basierend auf MedDRA Version 26.0.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.a.: nicht anwendbar; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Schwerwiegende ECI

In der Studie LITESPARK 005 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden ECI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 2,64 [1,23; 5,67]; p = 0,013). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-56; Abbildung 36).

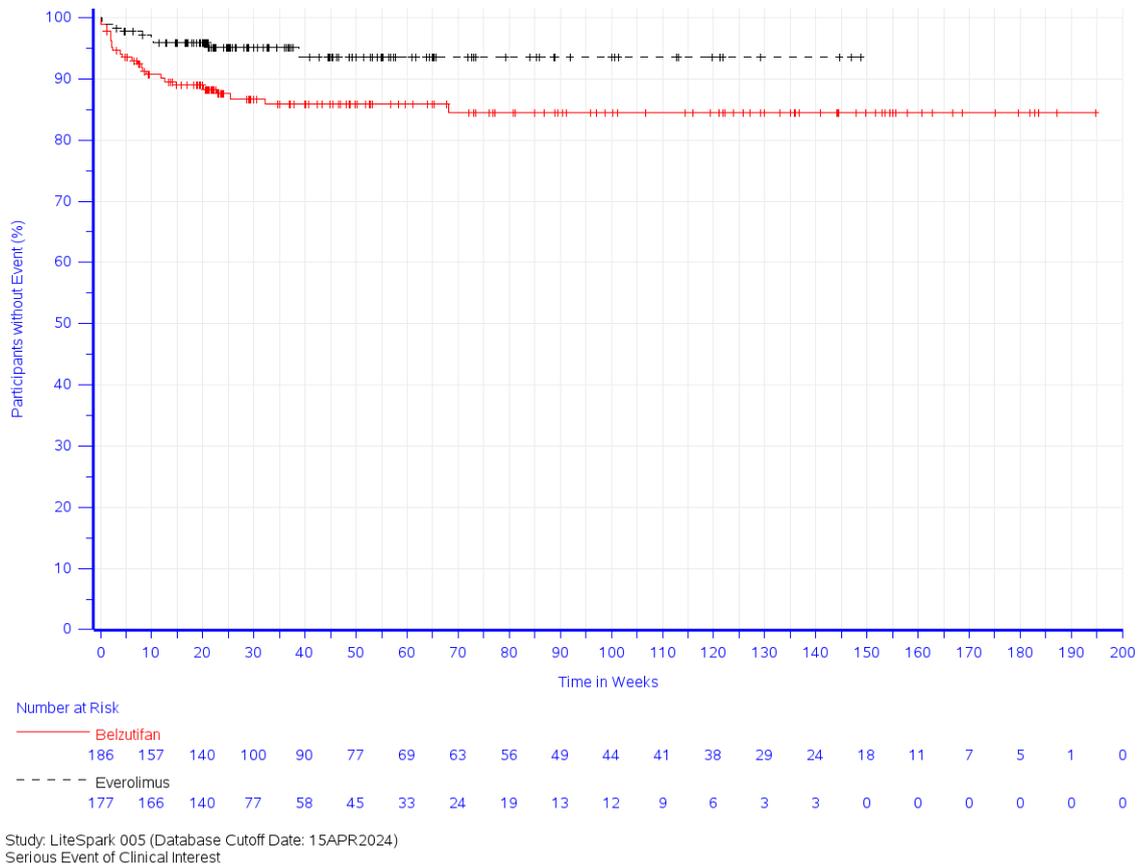
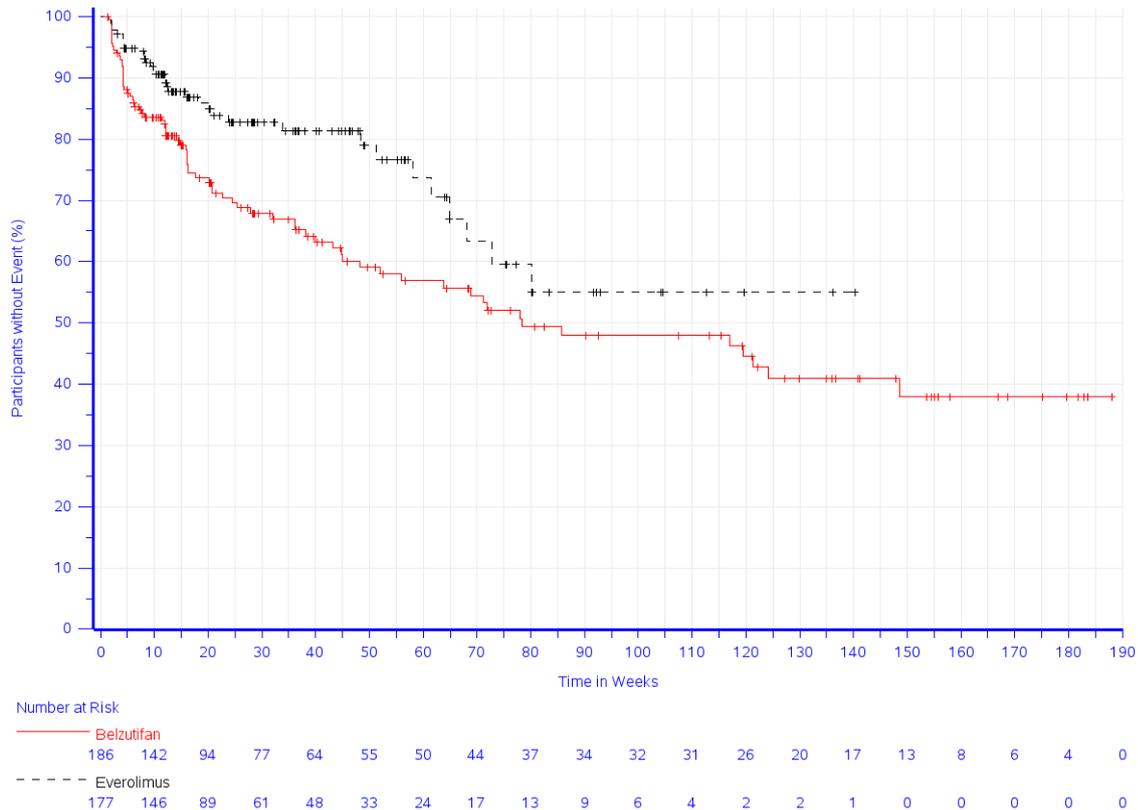


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende ECI der Studie LITESPARK 005
 ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse

Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie LITESPARK 005 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren ECI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Belzutifan (HR [95 %-KI]: 1,75 [1,16; 2,65]; $p = 0,008$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 78,3 Wochen und wurde bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-56; Abbildung 37).



Study: LiteSpark 005 (Database Cutoff Date: 15APR2024)
Severe Event (CTCAE-Grade 3-5) of Clinical Interest

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie LITESPARK 005

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie LITESPARK 005 beobachtete Sicherheitsprofil von Belzutifan stimmt in der Gesamtschau mit dem aus anderen Belzutifan-Studien bekannte Sicherheitsprofil von Belzutifan überein. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär/schlecht)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Anzahl vorheriger Therapielinien (2 vs. 3-4)
LITESPARK 005								
Mortalität								
Gesamtüberleben	●	●	○	●	●	●	●	●
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	●	●	○	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär/schlecht)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Anzahl vorheriger Therapielinien (2 vs. 3-4)
LITESPARK 005								
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) ^e	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Objektive Ansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p style="padding-left: 20px;">UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI): Schwerwiegende ECI und Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; n.c.: nicht berechnet; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms</p>								

Für die Studie LITESPARK 005 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-7 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-57 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazards-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-66 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.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-66) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie LITESPARK 005 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppen nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen ($p = 0,001$)
 - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion ($p = 0,050$)
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,033$)

- Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ($p = 0,004$)

- Subgruppen nach Region
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,029$)

- Subgruppen nach IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)
 - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion ($p = 0,036$)

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär oder schlecht)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Anzahl vorheriger Therapielinien (2 vs. 3-4)
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,899	0,650	0,438	0,260	0,567	0,322	0,995	0,420
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Nierenzellkarzinom								

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär oder schlecht)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Anzahl vorheriger Therapielinien (2 vs. 3-4)
Progressionsfreies Überleben								
Progressionsfreies Überleben (BICR)	0,653	0,733	0,224	0,277	0,363	0,221	0,778	0,238
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Nierenzellkarzinom								

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,834	0,236	0,417	0,287	0,992
a: Database cutoff date: 15. April 2024					
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Renal Cell Carcinoma					

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Erschöpfung	0,711	0,078	0,981	0,352	0,262
Übelkeit und Erbrechen	0,632	0,365	0,486	0,191	0,781
Schmerzen	0,587	0,001^c	0,411	0,439	0,278
Dyspnoe	0,267	0,065	0,121	0,797	0,678
Schlaflosigkeit	0,236	0,714	0,917	0,647	0,877
Appetitverlust	0,312	0,630	0,589	0,886	0,923
Verstopfung	0,467	0,393	0,933	0,964	0,917
Diarrhö	0,131	0,695	0,600	0,598	0,583
FKSI-DRS					
FKSI-DRS	0,965	0,129	0,377	0,376	0,346
EQ-5D VAS					
EQ-5D	0,351	0,137	0,978	0,304	0,166
a: Database cutoff date: 15. April 2024					
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; EQ-5D VAS: EuroQol - 5 Dimensionen Visuelle Analogskala; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index-Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Nierenzellkarzinom					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,763	0,481	0,851	0,998	0,156
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,307	0,944	0,478	0,507	0,036^c
Rollenfunktion	0,948	0,073	0,522	0,240	0,397
Emotionale Funktion	0,599	0,791	0,299	0,680	0,809
Kognitive Funktion	0,178	0,162	0,360	0,472	0,926
Soziale Funktion	0,309	0,050^d	0,430	0,475	0,640
a: Database cutoff date: 15. April 2024					
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
d: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Nierenzellkarzinom;					

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (schlecht vs. intermediär vs. gut)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,148	0,589	0,370	0,539	0,968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,939	0,569	0,519	0,466	0,934
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,966	0,320	0,497	0,384	0,742
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,579	0,033^c	0,818	0,717	0,430
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; RCC: Nierenzellkarzinom					

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (schlecht vs. intermediär vs. gut)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,352	0,228	0,157	0,112	0,117
Anämie	0,368	0,122	0,081	0,222	0,051
Augenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Sehen verschwommen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,570	0,067	0,178	0,555	0,252
Verstopfung	0,108	0,797	0,269	0,064	0,387
Diarrhoe	0,179	0,991	0,379	0,830	0,711
Stomatitis	0,364	0,362	0,312	0,898	0,502
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Fieber	0,639	0,288	0,247	0,472	0,111
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,956	0,618	0,470	0,029^d	0,549
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Gewicht erniedrigt	0,333	0,396	0,533	0,627	0,507
Gewicht erhöht	0,997	0,997	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,418	0,231	0,004^d	0,718	0,791
Hyperglykaemie	0,900	0,498	0,073	0,240	0,117
Hypertriglyzeridaemie	0,450	0,881	0,975	0,072	0,218
Erkrankungen des Nervensystems	0,546	0,326	0,841	0,894	0,597
Schwindel	0,271	0,099	0,608	0,160	0,398
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Proteinurie	0,080	0,435	0,140	n.c.	0,149
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,604	0,643	0,098	0,560	0,535
Husten	0,138	0,059	0,404	0,609	0,373
Nasenbluten	0,987	0,958	0,353	n.c.	0,414
Hypoxie	0,498	0,218	0,195	0,454	0,663
Pneumonitis	0,380	0,313	0,240	0,247	0,533

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

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (schlecht vs. intermediär vs. gut)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,824	0,162	0,509	0,656	0,406
Juckreiz	0,762	0,566	0,774	0,569	0,922
Ausschlag	0,577	0,144	0,202	0,061	0,100
<p>a: Database cutoff date: 15. April 2024</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; RCC: Nierenzellkarzinom; SOC: Systemorganklasse</p>					

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (schlecht vs. intermediär vs. gut)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,536	0,272	0,637	0,721	0,376
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypoxie	0,998	0,998	0,998	n.c.	> 0,999

a: Database cutoff date: 15. April 2024
 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; RCC: Nierenzellkarzinom; SOC: Systemorganklasse

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie LITESPARK 005 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: LITESPARK 005 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	IMDC Risikokategorie (schlecht vs. intermediär vs. gut)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Erschöpfung	n.c.	n.c.	0,701	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,754	0,401	0,777	0,886	0,434
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,821	0,204	0,484	0,544	0,110
Hyperglykaemie	0,313	n.c.	n.c.	n.c.	0,352
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypoxie	0,472	0,245	0,169	0,455	0,677
a: Database cutoff date: 15. April 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; RCC: Nierenzellkarzinom; SOC: Systemorganklasse					

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

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.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden in Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen**

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
EORTC QLQ-C30 Schmerzen									
Alter (Jahre)									
< 65	113	69 (61,1)	3,78 [1,87; 5,32]	89	51 (57,3)	3,71 [2,79; 7,29]	1,04 [0,72; 1,49]	0,849	0,001
≥ 65	65	36 (55,4)	2,76 [1,87; 20,30]	75	55 (73,3)	1,87 [0,95; 1,87]	0,41 [0,26; 0,63]	< 0,001	

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Endpunkts Krankheitssymptomatik der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,001$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,26; 0,63]; $p < 0,001$) zugunsten von Belzutifan. In der Subgruppenausprägung < 65 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,72; 1,49]; $p = 0,849$) zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}			
IMDC Risikokategorie									
Gut	41	22 (53,7)	11,07 [2,76; 20,30]	39	21 (53,8)	2,79 [1,87; 16,56]	0,71 [0,39; 1,31]	0,276	0,036
Intermediär	115	73 (63,5)	2,79 [1,87; 7,39]	106	66 (62,3)	3,45 [2,07; 5,49]	0,92 [0,66; 1,30]	0,640	
Schlecht	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [3,65; -]	19	13 (68,4)	3,06 [1,02; 12,48]	0,22 [0,07; 0,62]	0,004	

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach IMDC-Risikokategorie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,036$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung schlecht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,62]; $p = 0,004$) zugunsten von Belzutifan. In den Subgruppenausprägung gut bzw. intermediär zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,39; 1,31]; $p = 0,276$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,92 [0,66; 1,30]; $p = 0,640$) zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 65	113	62 (54,9)	2,86 [1,87; 8,35]	89	50 (56,2)	2,79 [1,87; 12,48]	0,98 [0,67; 1,43]	0,923	0,050 ^g
≥ 65	65	35 (53,8)	8,28 [2,76; 16,85]	75	48 (64,0)	2,66 [1,84; 3,94]	0,46 [0,29; 0,73]	0,001	

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 items; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,050$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; $p = 0,001$) zugunsten von Belzutifan. In der Subgruppenausprägung < 65 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,67; 1,43]; $p = 0,923$) zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 65	120	9 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	97	7 (7,2)	136,43 [-; -]	0,66 [0,23; 1,87]	0,435	0,033
≥ 65	66	4 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	80	18 (22,5)	Nicht erreicht [104,29; -]	0,21 [0,07; 0,63]	0,005	

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,63]; $p = 0,005$) zugunsten von Belzutifan. In der Subgruppenausprägung < 65 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,23; 1,87]; $p = 0,435$) zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Region									
Nordamerika	45	15 (33,3)	99,29 [21,29; -]	37	6 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,51; 3,66]	0,529	0,029
Westeuropa	104	35 (33,7)	93,00 [50,14; 143,29]	96	42 (43,8)	41,14 [16,71; 53,00]	0,37 [0,23; 0,61]	< 0,001	
Rest der Welt	37	20 (54,1)	66,14 [42,29; 118,43]	44	20 (45,5)	57,43 [26,00; -]	0,86 [0,45; 1,65]	0,651	
SOC^g: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
ECOG-Leistungsstatus									
0	77	21 (27,3)	Nicht erreicht [64,71; -]	75	42 (56,0)	16,29 [4,29; 31,14]	0,30 [0,17; 0,52]	< 0,001	0,004
≥1	109	52 (47,7)	72,00 [31,86; 88,29]	102	47 (46,1)	30,71 [11,29; -]	0,73 [0,49; 1,10]	0,130	

a: Database cutoff date: 15. April 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 1 % und bei mindestens 10 Patient:innen in einem Studienarm auftreten und wenn der p-Wert für die gesamte Studienpopulation < 0,05 und der p-Wert des Interaktionstests < 0,05 ist
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; SOC: Systemorganklasse; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) traten für PT keine positiven Interaktionstests auf.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-71):

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) traten keine positiven Interaktionstests auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) traten keine positiven Interaktionstests auf.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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).

LITESPARK 005

Publikation

Choueiri K, Powles T, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, Suarez C, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(8):710-21 [71].

Studienbericht

Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. Statistical Report - Final Analysis for Dual Primary Endpoint of Overall Survival. An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2024 [74].

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT04195750 - An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2022.

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>. [Zugriff am: 03.02.2025] [72]

EU-CTR

2019-003444-72 - An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD- 1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2019.

Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72>. [Zugriff am: 03.02.2025] [73]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-77: 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 4-78: 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 4-79: 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 4-80: 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 4-81: 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 4-82: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie LITESPARK 005 vorgenommen.

Die Studie LITESPARK 005 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan gegenüber Everolimus bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, ab. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien. Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreien Überleben als co-primäre Endpunkte der Studie stehen weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Everolimus für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.4).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie LITESPARK 005 der Evidenzstufe Ib [6]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben, und die Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch das unverblindete Studiendesign, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie LITESPARK 005 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Belzutifan und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für den Zusatznutzen von Belzutifan ableiten.

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.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,74; 1,21]; $p = 0,650$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, im Median bei 21,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 18,1 Monaten. Die

Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 66,5 % im Interventions- und 64,3 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 46,3 % im Interventions- und 42,9 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie LITESPARK 005. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,92]; $p = 0,008$). Das entspricht einer Verringerung des Progress-Risikos für Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Diese Vorteile zeigen sich ebenfalls in den beiden Sensitivitätsanalysen und bestätigen somit die Robustheit der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann hinsichtlich der Progression von einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,70]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 8,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 5,7 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,96]; $p = 0,023$), Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87]; $p = 0,005$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,70];

$p < 0,001$) sowie Diarrhö (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,75]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan. Die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 6 Punkte lässt sich im FKSI-DRS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan feststellen (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; $p = 0,027$).

Beim Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der VAS des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ausgegangen werden. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patient:innen und deren Alltagsbewältigung. Dies ist, in Kombination mit dem Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich der Vermeidung von Progressen und dem Hinauszögern von belastenden Folgetherapien, von besonderer Bedeutung für die Patient:innen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder beim Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,17; 0,70]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber der zVT. Auf SOC- und PT-Ebene und bei den ECI zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte; im Gesamtbild ergibt sich hierdurch jedoch keine Fazit-relevante Ableitung und die positiven Effekte bei den Gesamtraten werden dadurch nicht infrage gestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie LITESPARK 005 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie LITESPARK 005 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Belzutifan bei der Krankheitssymptomatik sowie bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus ermöglicht die Anwendung von Belzutifan eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Progresses, wodurch weniger Patient:innen eine Folgetherapie benötigen, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellt. Als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich dabei für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention. Dies ist für das vorliegende, mit zwei bis vier Vortherapien stark vorbehandelte Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Zusammenfassend wird die ausgeprägte Wirksamkeit von Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzt durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, welches gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich Therapieabbrüchen (Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) aufweist.

Mit Belzutifan steht somit eine weitere Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC zur Verfügung, welche aufgrund ihres neuartigen Wirkmechanismus einen wichtigen Beitrag zur Handhabung der im Indikationsgebiet weit verbreiteten Therapieresistenzen leistet.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan im Vergleich zur zVT zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

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 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

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.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-087. 2022.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL - September. 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf. [Zugriff am: 27.12.2024]
4. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.01.2025]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 03. Januar 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf. [Zugriff am: 11.02.2025]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
8. Wong SS, 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):451-5.
9. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
12. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.02.2025]
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie. Diskussionspapier AWMF und

- DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>. [Zugriff am: 11.02.2025]
15. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/Answers%20from%20the%20CHMP%20SAG%20for%20Oncology%20for%20R%20evision%20of%20the%20anticancer%20guidelineCurrent.PDF>. [Zugriff am: 07.01.2025]
 16. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, (Hrsg.). Psycho-Oncology 2018. S. 13-33.
 17. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
 18. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):977-88.
 19. Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J, et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Med Econ*. 2012;15(6):1139-48.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011.
 21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
 22. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*. 2007;10(4):285-93.
 23. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
 24. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
 25. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
 26. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
 27. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
 28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017.

- Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
29. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
 30. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Letzte Aktualisierung: 17.10. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 31. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
 32. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med.* 2008;58(3):234-45.
 33. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
 34. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1. Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
 35. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. Letzte Aktualisierung: 10.03. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 38. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. Letzte Aktualisierung: 19.01. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 39. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1, Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen_2023-09.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
 40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Unwirksamer Atemvorgang (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar

- unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2024]
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 42. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;31(8):610-7.
 43. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
 44. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
 45. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
 46. FACIT.org. Questionnaires. 2021. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FKSI-DRS>. [Zugriff am: 03.05.2022]
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie, vorbehandelte Patienten). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9196/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Niere_D-833_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]
 49. Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):757-64.
 50. Larkin JM, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist*. 2010;15(11):1135-46.
 51. Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):Cd006788.

52. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Tumorschmerzen erkennen und einschätzen: Wie lassen sich Krebschmerzen erfassen? 2016. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-therapieplanung.php>. [Zugriff am: 24.10.2024]
53. Gu W, Zhang G, Sun L, Ma Q, Cheng Y, Zhang H, et al. Nutritional screening is strongly associated with overall survival in patients treated with targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):222-30.
54. EuroQol Group. EQ-5D – Terminology. Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 14.12.2023]
55. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
56. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerFO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf. [Zugriff am: 27.10.2023]
58. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
59. Miller K, Massie MJ. Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press, Inc.; 2010.
60. Roth AJ, Weiss TR. Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press; 2010.
61. Mehnert A, Braehler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
62. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
63. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
64. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
65. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
66. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Statistics in Medicine*. 1985;4:213-26.
67. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.

68. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med.* 2012;31(18):1918-30.
69. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
70. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 27.10.2023]
71. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, Suarez C, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2024;391(8):710-21.
72. ClinicalTrials.gov. NCT04195750 - Titel: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>. [Zugriff am: 03.02.2025]
73. EU-CTR. 2019-003444-72 - Titel: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD- 1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72>. [Zugriff am: 03.02.2025]
74. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. Statistical Report - Final Analysis for Dual Primary Endpoint of Overall Survival. An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2024.
75. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2022]

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	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 February 21 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 January 30	
Suchfilter	Wong [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	belzutifan.mp. or exp belzutifan/	431
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	131
3	1 or 2	451
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2461277
5	3 and 4	70

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 21, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	1946 to January 31, 2025;	
Suchfilter	Wong [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	belzutifan.mp	140
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	32
3	1 or 2	149
4	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1235881
5	3 and 4	10

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2024 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	December 2024;	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	belzutifan.mp	45
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	31
3	1 or 2	54

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), 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	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	03.02.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	belzutifan OR MK-6482 OR MK6482 OR "MK 6482" OR PT-2977 OR PT2977 OR "PT 2977" OR welireg
	Other terms	
Treffer	29	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.02.2025
Suchstrategie	belzutifan OR MK-6482 OR MK6482 OR "MK 6482" OR PT-2977 OR PT2977 OR "PT 2977" OR welireg
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Rexer H, De Santis M, Doehn C, (et al.), 2021, Aktuelle Urologie, 52(4):318-319	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	29	28 (Nr. 1 – 28)	1
EU-CTR	11	10 (Nr. 29 – 38)	1
Summe	40	38	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02293980	A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2 α Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02293980	A5 anderer Studientyp
2.	NCT02861573	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02974738	A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Trial of PT2977, a HIF-2 α Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974738	A5 anderer Studientyp
4.	NCT03401788	An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of Von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03401788	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT03445169	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Food Effect Study in Healthy Volunteers With PT2977 Tablets. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03445169	A1 andere Population
6.	NCT03634540	A Phase 2 Trial of PT2977 in Combination With Cabozantinib in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03634540	A2 andere Intervention
7.	NCT04489771	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489771	A3 andere Vergleichs-therapie
8.	NCT04586231	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586231	A2 andere Intervention
9.	NCT04626479	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03A. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626479	A1 andere Population
10.	NCT04626518	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626518	A2 andere Intervention
11.	NCT04627064	A Phase I/IB Trial of Abemaciclib Alone or in Combination with MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04627064	A2 andere Intervention
12.	NCT04736706	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 Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736706	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT04846920	A Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate Safety and Tolerability of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846920	A5 anderer Studientyp
14.	NCT04924075	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482, Formerly PT2977) Monotherapy in Participants With Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma (PPGL), Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET), Von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Advanced Solid Tumors With HIF-2 α Related Genetic Alterations. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924075	A5 anderer Studientyp
15.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634	A1 andere Population
16.	NCT04989959	An Exploratory Study of [18F]PT2385 PET/CT in Patients with Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989959	A5 anderer Studientyp
17.	NCT04994522	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994522	A5 anderer Studientyp
18.	NCT04995484	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04995484	A5 anderer Studientyp
19.	NCT05030506	An Open-Label, Phase 1 Study of MK-6482 as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030506	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	NCT05239728	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239728	A2 andere Intervention
21.	NCT05468697	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 1/2 Study of Belzutifan in Combination With Palbociclib Versus Belzutifan Monotherapy in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468697	A3 andere Vergleichstherapie
22.	NCT05574712	An Evolutionary Double Bind Phase II Neoadjuvant Study of Abiraterone Acetate, Leuprolide Acetate, and Belzutifan in Men With Regional Prostate Cancer Eligible for Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712	A1 andere Population
23.	NCT05700461	Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700461	A5 anderer Studientyp
24.	NCT05899049	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 Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05899049	A1 andere Population
25.	NCT06234605	A Phase 1b, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of HC- 7366 in Combination With Belzutifan (WELIREG™) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06234605	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT06428396	A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multicenter Study of Belzutifan Plus Fulvestrant in Participants With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Progression on Previous Endocrine Therapy (LITESPARK-029). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06428396	A1 andere Population
27.	NCT06554730	Non-interventional Post-authorization Study of Belzutifan in Adult Patients With Von Hippel-Lindau Disease-associated Renal Cell Carcinoma, Pancreatic Neuroendocrine Tumor and/or Central Nervous System Hemangioblastoma (MK-6482-026). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554730	A5 anderer Studientyp
28.	NCT06677190	A Phase II Trial of Belzutifan in Patients with Recurrent or Persistent Clear Cell Carcinoma of the Ovary. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06677190	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
29.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41	A5 anderer Studientyp
30.	2018-000125-30	An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000125-30	A5 anderer Studientyp
31.	2020-001907-18	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001907-18	A3 andere Vergleichstherapie
32.	2020-002075-35	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002075-35	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	2019-003609-84	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84	A1 andere Population
34.	2019-003610-13	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13	A2 andere Intervention
35.	2020-002216-52	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 Lenvatinib, versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as Firstline Treatment in Participants with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52	A1 andere Population
36.	2020-005028-13	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482, formerly PT2977) Monotherapy in Participants with Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma (PPGL) or Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET) von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Advanced Solid Tumors With HIF-2a related Genetic Alterations. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005028-13	A5 anderer Studientyp
37.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40	A1 andere Population
38.	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 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 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LITESPARK 005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan gegenüber Everolimus bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie progredient ist. Primäres Studienziel war der Vergleich von Belzutifan und Everolimus bezüglich des progressionsfreien Überlebens nach RECIST Version 1.1 nach durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Studienarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: Belzutifan • Kontrollarm: Everolimus
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 vom 14.05.2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien <p><u>Amendment 3 (Japan) vom 02.06.2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision der Japan-spezifischen Sicherheits-Run-in-Phase <p><u>Amendment 4 und Amendment 5 (Japan) vom 16.02.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Regelungen zu Verhütung und Feststellung einer Schwangerschaft an studienübergreifende Standards <p><u>Amendment 6 vom 13.07.2022:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund einer langsameren Rate an beobachteten Ereignissen als erwartet, wurde das Timing der statistischen Analysen anhand neuer Projektionen angepasst und die Anzahl der Interimsanalysen reduziert: <ul style="list-style-type: none"> • Geschätzte Studiendauer von 4 Jahren auf 5,5 Jahre verlängert. • Anzahl Interimsanalysen von 3 auf 2 reduziert, indem Interimsanalysen 1 und 2 kombiniert wurden. Die Follow-up-Zeit für Interimsanalyse 1 wurde entsprechend verlängert. • Die erwarteten Ereigniszahlen und die Analysezeitpunkte für das progressionsfreie Überleben und das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtüberleben, genauso wie die zugehörigen Fallzahl- und Powerschätzungen wurden angepasst.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom, messbar nach RECIST Version 1.1-Kriterien. Läsionen in einem zuvor bestrahlten Bereich gelten als messbar, sofern eine Progression in diesen Läsionen nachweisbar ist. • Nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie für das nicht-resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom progredient. Vorbehandelt mit nicht mehr als 3 systemischen Therapien für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom und radiologische Progression der Erkrankung nach der letzten Therapie. • Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Studienteilnahme • Karnofsky-Leistungsstatus von mindestens 70 % innerhalb 10 Tagen vor Randomisierung • Verwendung von hocheffektiven Verhütungsmitteln, sofern keine Azoospermie (bei Männern) vorliegt bzw. sofern sich Patientinnen im gebärfähigen Alter befinden • Einverständniserklärung unterzeichnet • Angemessene Organfunktionen <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Hypoxie oder Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie • Bekannte weitere Malignität, die progredient oder die innerhalb der letzten 3 Jahre aktiv behandelt werden musste (Ausnahme: adäquat behandeltes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom, ein Zervixkarzinom in situ) • Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) und/oder Meningeosis carcinomatosa • Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, eingeschlossen instabile Angina pectoris, ein akuter Myokardinfarkt innerhalb 6 Monaten vor Gabe der Studienmedikation oder kongestive Herzinsuffizienz • Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) • Mittelschwere bis schwere Leberfunktionseinschränkung • Erhalt koloniestimulierender Faktoren innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte psychiatrische Störung oder Suchtproblem, das die Einhaltung der Protokollvorgaben beeinträchtigen würde • Nicht in der Lage, die Studienmedikation oral einzunehmen oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die Auswirkungen auf die Absorption hat • Überempfindlichkeit gegenüber der Studienbehandlung oder deren Trägerstoffe • Vorbehandlung mit Belzutifan oder einem anderen Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)-2α-Hemmer und/oder Everolimus oder einem anderen Target of Rapamycin Complex 1 (TORC1)/ Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K)/Proteinkinase B (AKT)-Inhibitor bei fortgeschrittener Erkrankung • Vorbehandlung mit niedermolekularem Kinase-Inhibitor innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung, systemische Therapie mit Antikörpern innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung, Radiotherapie innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb 3 Wochen vor Randomisierung, Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung • Aktuelle Behandlung mit bestimmten Wirkstoffen, die im Studienverlauf nicht abgesetzt werden können • Teilnahme an einer anderen investigativen Studie • Infektionserkrankung, die systemische Therapie erfordert, aktive Tuberkulose, Diagnose einer Immundefizienz, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion, Infektion mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 146 Studienzentren in 23 Ländern durchgeführt: Brasilien (4), Chile (2), Dänemark (2), Deutschland (7), Finnland (3), Frankreich (8), Hong Kong (2), Italien (10), Japan (19), Kanada (5), Kolumbien (4), Korea (5), Norwegen (2), Russland (9), Schweden (3), Spanien (5), Taiwan (5), Tschechien (5), Türkei (7), Ungarn (3), Ukraine (3), USA (35), Vereinigtes Königreich (8)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsarm:</u> Belzutifan: 120 mg (3 Tabletten à 40 mg) einmal täglich oral bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität <u>Kontrollarm:</u> Everolimus: 10 mg einmal täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates • Dauer des Ansprechens • Nebenwirkungen • EORTC QLQ-C30 • FKSI-DRS • European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level (EQ-5D-5L)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl ist ca. 736 Patient:innen. Bei 483 Todesfällen bis zur finalen Analyse hat die Studie eine Power von ca. 85,4 %, einen Behandlungseffekt mit HR 0,75 zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,019$ (einseitig) nachzuweisen. Zur Interimsanalyse 2 werden 626 Ereignisse für das Progressionsfreie Überleben erwartet; hier hat die Studie eine Power von ca. 96,9 % zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,005$ (einseitig), ein HR von 0,70 nachzuweisen. Basierend auf allen randomisierten Patient:innen ist die Power, einen Unterschied von 15 Prozentpunkten in der objektiven Ansprechrates zu zeigen, bei ca. 99,9 % (Annahme: 5 % Ansprechrates im Vergleichsarm, 20 % Ansprechrates im Belzutifan-Arm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse 1: ereignisgetrieben nach 563 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und nach mindestens 7 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung. Durchführung der Interimsanalyse bei verzögernd eintretender Ereignisse auch bei weniger Ereignissen nach Erreichen der 7 Monate Beobachtungszeit möglich.</p> <p>Interimsanalyse 2: ereignisgetrieben nach 410 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 17 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung.</p> <p>Finale Analyse: ereignisgetrieben nach 483 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 27 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interactive Response Technology (IRT)-System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach IMDC Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Therapien (1 vs. 2-3).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient:innen den Gruppen zu?	Der Sponsor generierte die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung mittels eines IRT-Systems.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patient:innen 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?	Die Studie wurde offen durchgeführt. a) Nein b) Nein c) Ja/Nein* * Die Bewertung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Die Patient:innen werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert wurden. Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen. Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die FAS-Population wird für die Analyse sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen. Sie umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Die primären Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem KI basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		VEGF-Therapien (1 vs. 2-3). Der sekundäre Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mithilfe der Miettinen-und-Nurminen-Methode ausgewertet; der Endpunkt Dauer des Ansprechens mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgt deskriptiv. Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung über die Zeit, sowie die Zeit bis zur Verschlechterung verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1) • Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht und gut vs. intermediär/schlecht) • Anzahl zielgerichteter VEGF-Vortherapien (1 vs. 2-3) • Abstammung (weiß vs. nicht weiß) • Anzahl vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3-4)
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	Belzutifan vs. Everolimus: a) 374 vs. 372 b) 372 vs. 360 c) 374 vs. 372
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patient:innen und der Nachbeobachtung	Erste Visite des:der ersten Patienten:Patientin: 27. Februar 2020 Letzte Visite des:der letzten Patienten:Patientin: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

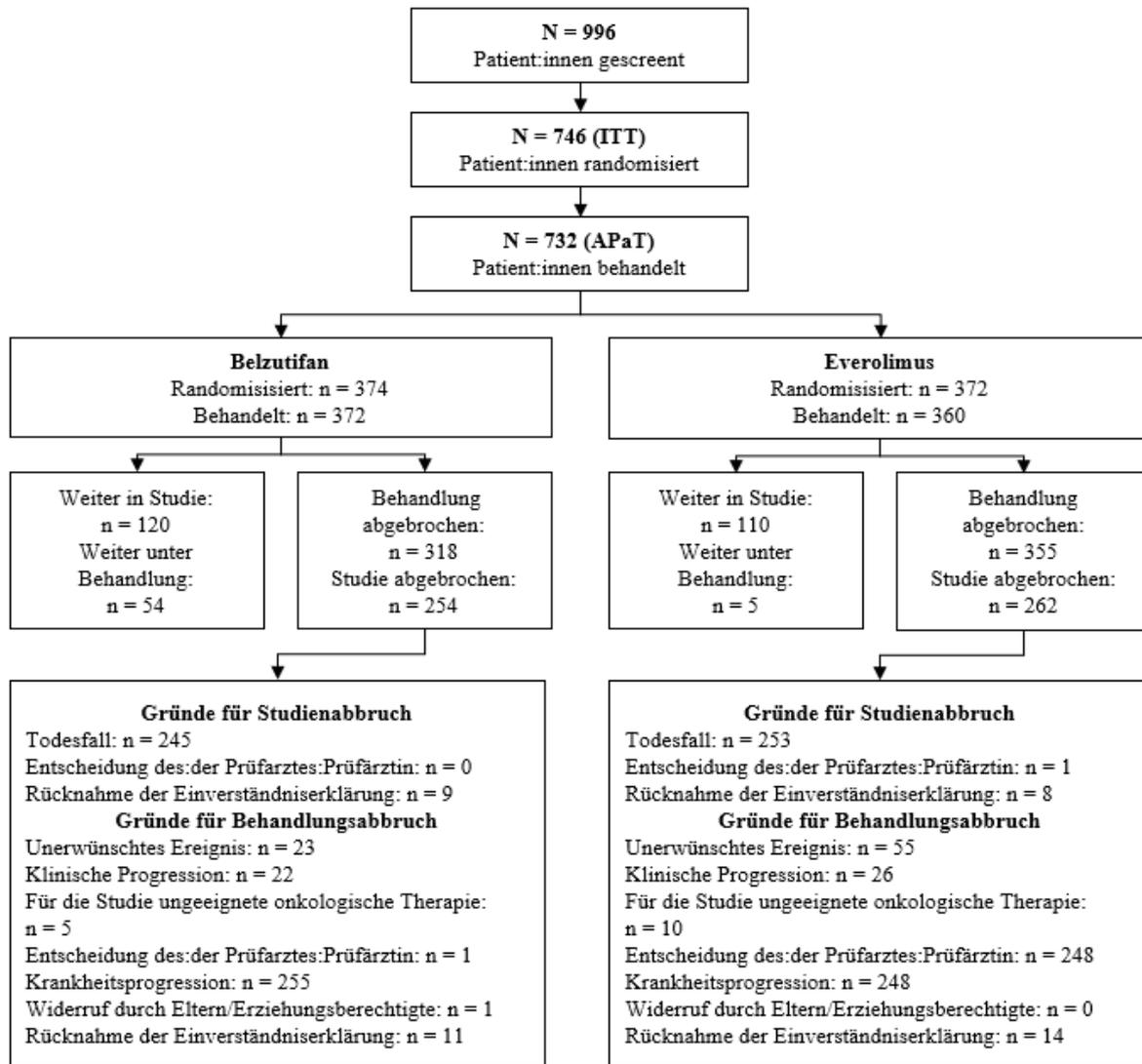


Abbildung 38 (Anhang): Flow-Chart der Studie LITESPARK 005

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 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LITESPARK 005

Studie: LITESPARK 005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht LITESPARK 005 An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies (LITESPARK 005)	CSR
CSR: Klinischer Studienbericht; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor	

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie LITESPARK 005 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen 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 LITESPARK 005 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 Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Erhebung der Mortalität. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien 1.1. Die Endpunkterheber waren somit verblindet.

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 Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien 1.1. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben 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 Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als hoch bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands anhand EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS erfolgte durch unverblindete Patient:innen.

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:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte (Objektive Ansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien 1.1.

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 neinAngaben 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 Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien 1.1. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 erfolgte durch unverblindete Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, ECI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Studie LITESPARK 005 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Nebenwirkungen ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.