

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 ZA**

*Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	10
4.2 Methodik .....	12
4.2.1 Fragestellung .....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	28
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	28
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	30
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	31
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	32
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	34
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	36
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	37
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	37
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	42
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	44

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	44
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	44
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	45
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	47
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	47
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	48
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	49
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	50
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	50
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	51
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	51
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	53
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	53
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	53
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	53
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	54
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	55
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	55
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	55
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	55
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	55
4.6	Referenzliste.....	57
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>58</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>67</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>69</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>70</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>82</b>

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 85**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	40
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	43
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	43
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	45
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	45
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	46
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	49
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	49
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	50
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	52
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	52
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .....	83
Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	86

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
---	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BMS	Bristol Myers Squibb
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBL	Datenbankschluss (Database Lock)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCT	National Clinical Trial
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effekt

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
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 des vorliegenden Moduls 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neo-adjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung (nachfolgend Nivo+Chemo/Nivo) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die perioperative Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1)-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

##### ***Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientypen***

###### *Population*

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivo+Chemo/Nivo erwachsene Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  %. Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind gemäß Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB definiert (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC)) [1]. Die Patient:innen im Anwendungsgebiet weisen eine Indikation zur operativen Entfernung des Tumors auf. Die Behandlung erfolgt daher prinzipiell mit kurativer Intention.

###### *Intervention*

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivo+Chemo/Nivo.

###### *Vergleichstherapie*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das vorliegende Anwendungsgebiet im Rahmen eines Beratungsgesprächs folgende zVT für Nivo+Chemo/Nivo definiert [2]:

„Neoadjuvante Behandlung:

Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Pembrolizumab“

Nachfolgend wird diese Therapie Pembro+Chemo/Pembro genannt.

Bristol Myers Squibb (BMS) folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegten zVT.

###### *Endpunkte*

Für die Nutzenbewertung wird auf patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgestellt.

### *Studientypen*

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), die einen direkten Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie ermöglichen, in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien zur Beantwortung der Fragestellung sind in Abschnitt 4.2.2 definiert.

### **Datenquellen**

Um die Berücksichtigung aller relevanten Studien sicherzustellen, wurde den Vorgaben der Dossievorlage entsprechend eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (s. Abschnitt 4.2.3).

Es wurden keine Studien identifiziert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

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

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT identifiziert werden konnten, wird auf die Darstellung der Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen verzichtet.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT identifiziert werden.

Die der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zugrundeliegende Studie war die doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-77T. In dieser Studie wurde Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie gefolgt von Placebo (nachfolgend Placebo+Chemo/Placebo) untersucht. Die Studienergebnisse belegen einen großen klinischen Nutzen von Nivo+Chemo/Nivo für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  im Vergleich zum Studienkomparator. Relevante Studienergebnisse sind im Kontext des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2) zusammengefasst.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich mit der zVT vor. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nivo+Chemo/Nivo für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  ist daher im Sinne der Fragestellung nicht möglich und ein **Zusatznutzen gegenüber der zVT ist somit nicht belegt**.

## 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.*

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zur zVT für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

### ***Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientypen***

#### *Population*

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivo+Chemo/Nivo erwachsene Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ . Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind gemäß Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB definiert (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) [1]. Die Patient:innen im Anwendungsgebiet weisen eine Indikation zur

operativen Entfernung des Tumors auf. Die Behandlung erfolgt daher prinzipiell mit kurativer Intention.

#### *Intervention*

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivo+Chemo/Nivo.

#### *Vergleichstherapie*

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet im Rahmen eines Beratungsgesprächs folgende zVT für Nivo+Chemo/Nivo definiert [2]:

„Neoadjuvante Behandlung:

Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Pembrolizumab“

Nachfolgend wird diese Therapie Pembro+Chemo/Pembro genannt.

BMS folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegten zVT.

#### *Endpunkte*

Für die Nutzenbewertung wird auf patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgestellt.

#### *Studientypen*

Es wurden ausschließlich RCT, die einen direkten Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie ermöglichen, in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **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.*

Um geeignete Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, wurden basierend auf der Fragestellung spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Eine Übersicht über die Einschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Einschlusskriterien (Details siehe Text)</b>	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$
Intervention	Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung
Vergleichstherapie	Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität</li> <li>▪ Lebensqualität</li> <li>▪ Verträglichkeit</li> </ul>
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister, aus einer Studienergebnisdatenbank oder auf der Internetseite des G-BA
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil der jeweiligen Einschlusskriterien definiert. Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt; A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien im vorliegenden Dossier stellen lediglich auf RCT ab, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT abbilden. Ein (adjustierter) indirekter Vergleich wird nicht angestrebt, da auf Basis der verfügbaren Evidenz der aus Sicht von BMS hierfür potenziell infrage kommenden Studien (CA209-77T und KEYNOTE-671) derzeit nicht mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen Nivo+Chemo/Nivo und der zVT zu rechnen ist (vgl. [3]).

### *Patientenpopulation*

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivo+Chemo/Nivo erwachsene Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ . Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind gemäß Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB definiert (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) [1]. Die Patient:innen im Anwendungsgebiet weisen eine Indikation zur operativen Entfernung des Tumors auf. Die Behandlung erfolgt daher prinzipiell mit kurativer Intention.

### *Intervention*

Gemäß Zulassung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [1] wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention 360 mg Nivolumab intravenös (i.v.) über 30 Minuten in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von 480 mg Nivolumab i.v. über 30 Minuten alle 4 Wochen für bis zu 13 Zyklen (ca. 1 Jahr) als Monotherapie für die adjuvante Behandlung nach Operation untersuchen.

### *Vergleichstherapie*

Gemäß der in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 benannten zVT wurde als Einschlusskriterium für Studien Pembro+Chemo/Pembro als Vergleichstherapie (Komparator in der Studie) definiert.

### *Endpunkte*

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

### *Studientypen*

Es wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) berücksichtigt.

### *Publikationstyp*

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Vollpublikation, eines Studienberichts oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister, aus einer Studienergebnisdatenbank oder auf der Internetseite des G-BA vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

### *Studiendauer*

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da Auswertungszeitpunkte in onkologischen Studien zumeist vom Erreichen einer bestimmten Zahl interessierender Ereignisse abhängen, so dass die Festlegung einer pauschalen Mindestbeobachtungsdauer pro Patient:in nicht sinnvoll ist.

## **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 Suche wurde am 30.04.2025 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung, Indikation und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf vier Blöcken (Intervention, Vergleichstherapie, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” wurde die Suche auf drei Blöcken (Intervention, Vergleichstherapie und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

#### **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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/arsneimittel-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 wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 15.04.2025 durchgeführt:

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

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die zwei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Auf eine Suche in der Datenbank ICTRP Search Portal wurde entsprechend der Empfehlungen des G-BA [4] und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [5] verzichtet.

Die detaillierten Suchstrategien für [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) und EU-CTR sind Anhang 4-B zu entnehmen.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

---

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

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (National Clinical Trial-(NCT-)Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

#### **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.*

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Citavi 7) identifiziert und entfernt (nur Abschnitt 4.2.3.2).

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### **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.*

Es konnte keine RCT mit einem direkten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert werden.

#### 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Nicht zutreffend.

##### 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)*

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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

---

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

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.*

Nicht zutreffend.

#### **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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*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.*

---

<sup>9</sup> 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.

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend.

### 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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209- 77T	ja	ja	laufend	<b>Studiendauer:</b> ca. 8 Jahre <b>Datenschnitte:</b> Juli 2023 (DBL: September 2023) März 2024 (DBL: April 2024) November 2024 (DBL: Dezember 2024)	A: Nivo+Chemo/ Nivo B: Placebo+Chemo/ Placebo
NADIM II	nein	nein	laufend	<b>Studiendauer:</b> ca. 9,5 Jahre <b>Datenschnitte:</b> März 2021 Juni 2022 <sup>(1)</sup>	A: Nivo+Chemo/ Nivo <sup>(2)</sup> B: Chemo/ beobachtendes Abwarten
DBL = Datenbankschluss (Database Lock) (1) Datum des DBL, da Datum des Datenschnitts unbekannt. (2) Abweichend von der Zulassung für Nivolumab für die perioperative Behandlung: neoadjuvante Behandlung mit Nivo+Chemo für 3 Zyklen zu je 3 Wochen und adjuvante Behandlung mit Nivo für bis zu 6 Zyklen zu je 4 Wochen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 15.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-77T	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
NADIM II	A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

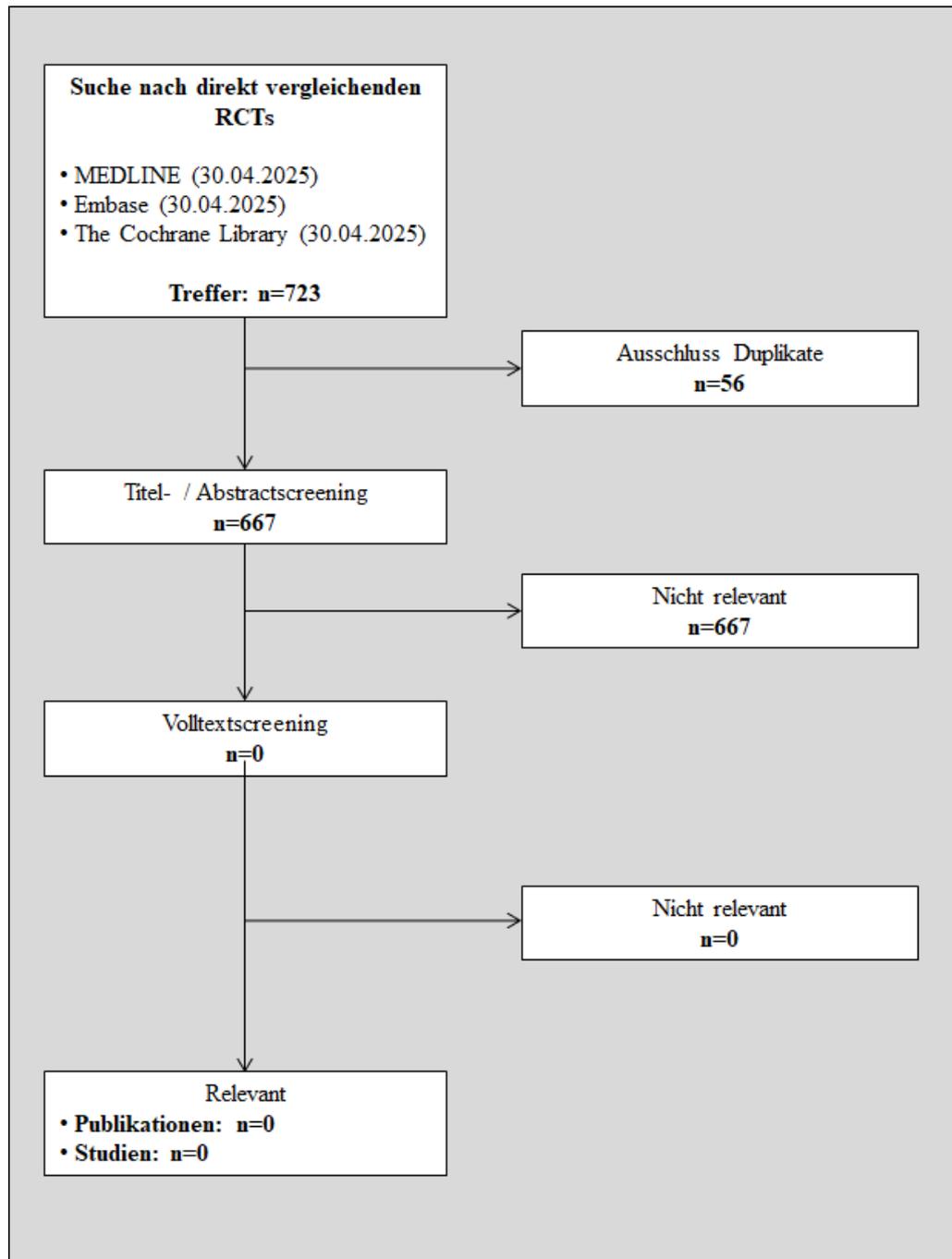


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-4: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in Tabelle 4-4 haben den Stand vom 15.04.2025 (zuletzt durchgeführte Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

#### 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 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 30.04.2025.

#### 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Es konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

*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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

*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 4-14: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

### **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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 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 4-18: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4-20: 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
	Nicht zutreffend.					

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 4-21: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

##### 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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

Nicht zutreffend.

#### 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.*

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT identifiziert werden.

Die der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zugrundeliegende Studie war die doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-77T. In dieser Studie wurde Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie gefolgt von Placebo untersucht. Die Studienergebnisse belegen einen großen klinischen Nutzen von Nivo+Chemo/Nivo für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  im Vergleich zum Studienkomparator. Relevante Studienergebnisse sind im Kontext des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2) zusammengefasst.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich mit der zVT vor. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nivo+Chemo/Nivo für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  ist daher im Sinne der Fragestellung nicht möglich und ein **Zusatznutzen gegenüber der zVT ist somit nicht belegt**.

#### **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 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ %	Zusatznutzen nicht belegt.
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Hinweis: Es wurden keine relevanten Studien identifiziert, welche den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der zVT genügten.	

#### 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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) 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.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-084, Nivolumab zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29. Mai 2024; Niederschrift vom 29. Juli 2024; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2024-B-084-Nivolumab, Stand: Mai 2024; 2024.
3. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6):491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Verfahren der Nutzenbewertung; 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>, aufgerufen am 06.05.2025.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. Arbeitspapier; Projekt: GA23-03, Version 1.0; Stand: 07.03.2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/ga23-03\\_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Nivolumab[MeSH]	6.253
#2	Nivolumab[tiab] OR Opdivo[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR BMS936558[tiab] OR MDX-1106[tiab] OR MDX1106[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR ONO4538[tiab]	11.174
#3	#1 OR #2	11.996
#4	Pembrolizumab*[tw] OR Lambrolizumab*[tw] OR Keytruda*[tw] OR MK-3475*[tw] OR MK3475*[tw] OR SCH-900475*[tw] OR SCH900475*[tw] OR 1374853-91-4[tw]	11.880
#5	Cisplatin[MeSH]	61.448
#6	Carboplatin[MeSH]	13.646
#7	Cisplat* OR Platiblastin OR Cytosin OR Cysplatyna OR "Peyrone's Chloride" OR Placis OR Platiran OR Platistin OR Platosin OR NSC-119875 OR NSC119875 OR cis-DDP OR cisDDP OR Platidiam OR "Peyrone's Salt" OR Cismaplat OR Plastistil OR Platamine OR Cisplatyl OR Blastolem OR cis-Diamminedichloroplatinum* OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-Platinum OR chlorodiammineplatinum OR cis-Diamminedichloroplatinum OR cis-Dichlorodiammineplatinum* OR Platino OR Platinol OR Biocisplatinum OR Neoplatin OR Platinex OR Briplatin OR Abiplatin OR cis-diamminedichloroplatinum OR Citoplatino OR Metaplatin OR Lederplatin OR Platinoxan	97.019
#8	Carboplat* OR CBDCA OR Ribocarbo OR Neocarbo OR Carbosin OR Carbotec OR Eracar OR JM-8 OR JM8 OR Nealorin OR NSC-241240 OR NSC241240 OR Blastocarb OR Carbosol OR Displata OR paraplat OR Paraplatin OR Paraplatine OR Novoplatinum OR cis-Diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum* OR Platinwas	22.398
#9	Platin*	87.129
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	178.406
11	Lung Neoplasms[Mesh]	295.705
12	lung*[tiab] OR pulmonar*[tiab] OR bronchial*[tiab] OR bronchiogenic*[tiab] OR bronchogenic*[tiab] OR bronchopulmona*[tiab] OR bronchus*[tiab] OR pulmonum*[tiab] OR peribronchial*[tiab] OR lung[MeSH]	1.482.932

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#13	Non Small Cell*[tiab] OR Non-Small Cell*[tiab] OR Non-Small-Cell*[tiab] OR Nonsmall Cell*[tiab]	101.519
#14	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR adenocarc*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcom*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasms[MeSH]	5.540.066
#15	#12 AND #14	503.191
#16	#11 OR #15	546.947
#17	#12 AND #13	101.359
#18	Carcinoma, non-small-cell-lung[MeSH]	78.677
#19	NSCLC*[tiab]	71.105
#20	Adenocarcinoma[MeSH]	469.170
#21	Carcinoma, Squamous Cell[MeSH]	158.936
#22	Carcinoma, Large Cell[MeSH]	3
#23	#20 OR #21 OR #22	602.406
#24	#23 AND #16	76.439
#25	squamous cell*[tiab] OR squamous-cell*[tiab] OR SCC[tiab] OR epidermoid*[tiab] OR large cell*[tiab] OR LCC [tiab] OR LCCs [tiab] OR adenocarcinom*[tiab] OR AC[tiab]	453.272
#26	#25 AND #12	77.003
#27	LCLC*[tiab]	516
#28	#17 OR #18 OR #19 OR #24 OR #26 OR #27	208.094
#29	randomized controlled trial [pt]	637.690
#30	controlled clinical trial [pt]	728.453
#31	randomized [tiab]	755.714
#32	placebo [tiab]	265.443
#33	drug therapy [sh]	2.805.204
#34	randomly [tiab]	459.504

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#35	trial [tiab]	881.097
#36	groups [tiab]	2.885.299
#37	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	6.366.746
#38	animals [mh] NOT humans [mh]	5.331.022
#39	#37 NOT #38	5.586.818
#40	#3 AND #4 AND #10 AND #28 AND #39	77

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2025 April 29	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach 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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	exp nivolumab/	47.305
#2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or bms936558 or mdx-1106 or mdx1106 or ono-4538 or ono4538).ti,ab.	23.850
#3	1 or 2	48.656
#4	exp pembrolizumab/	48.647
#5	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	50.505
#6	4 or 5	50.505
#7	exp cisplatin/	237.584
#8	exp carboplatin/	96.629
#9	(Cisplat* or NSC-119875 or NSC119875 or Cismaplat or Plastistil or Cisplatyl or Blastolem or "Peyrone's Salt" or Platiblastin or Cytosine or Platamine or Cysplatyna or "Peyrone's Chloride" or Placis or Platiran or Platistin or Platosin or cis-DDP or cisDDP or cis-Diamminedichloroplatinum* or "Platinum Diamminodichloride" or "Diamminodichloride, Platinum" or cis-Platinum or chlorodiammineplatinum or cis-Diamminedichloroplatinum or cis-Dichlorodiammineplatinum* or Biocisplatinum or Neoplatin or Briplatin or Abiplatin or cis-diammine-dichloroplatinum or Platamine or Citoplatino or Metaplatin or "cis-platinous diamine dichloride" or Lederplatin or Platinwas).af.	249.515
#10	(Carboplat* or CBDCA or Paraplatin or Paraplatine or Ribocarbo or Neocarbo or Carbosin or Carbotec or Ercar or JM-8 or JM8 or Nealorin or NSC-241240 or NSC241240 or Blastocarb or Carbosol or Novoplatinum or Displata or paraplat or cis-Diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum* or Platinol or Platinex or Platinoxan or Platino).af.	101.560
#11	(platin*).af	138.678
#12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	399.355
#13	exp lung cancer/	540.264
#14	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	1.930.309
#15	exp lung/	421.052

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2025 April 29	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach 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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#16	exp bronchus/	44.658
#17	14 or 15 or 16	1.990.837
#18	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small -Cell* or Nonsmall Cell*).ti,ab.	156.862
#19	17 or 18	1.991.158
#20	(tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarc* or neoplas* or sarcom* or cancer* or malignan*).ti,ab.	5.903.176
#21	exp neoplasm/	6.265.892
#22	20 or 21	7.446.669
#23	22 and 17	757.801
#24	23 or 13	874.095
#25	exp lung non small cell cancer/	245.045
#26	nsclc*.ti,ab.	126.008
#27	exp adenocarcinoma/	380.244
#28	exp squamous cell carcinoma/	241.271
#29	exp large cell carcinoma/	8.285
#30	27 or 28 or 29	577.459
#31	30 and 24	141.631
#32	(squamous cell* or squamous-cell* or SCC* or epidermoid* or large cell* or LCC* or adenocarcinom* or AC*).ti,ab.	21.242.476
#33	32 and 17	1.133.742
#34	lclc*.ti,ab.	226
#35	19 or 25 or 26 or 31 or 33 or 34	2.042.948
#36	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.488.397
#37	3 and 6 and 12 and 35 and 36	580

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1.026
#2	(Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or BMS936558 or MDX-1106 or MDX1106 or ONO-4538 or ONO4538):ti,ab,kw	3.488
#3	#1 or #2	3.488
#4	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or "1374853-91-4"):ti,ab,kw	3.927
#5	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6.278
#6	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	3.354
#7	(Cisplat* OR Platiblastin OR Cytosin OR Cysplatyna OR "Peyrone's Chloride" OR Placis OR Platiran OR Platistin OR Platosin OR NSC-119875 OR NSC119875 OR cis-DDP OR cisDDP OR Platidium OR "Peyrone's Salt" OR Cismaplat OR Plastistol OR Platamine OR Cisplatyl OR Blastolem OR cis-Diamminedichloroplatinum* OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-Platinum OR chlorodiammineplatinum OR cis-Diamminedichloroplatinum OR cis-Dichlorodiammineplatinum* OR Platino OR Platinol OR Biocisplatinum OR Neoplatin OR Platinex OR Briplatin OR Abiplatin OR cis-diamminedichloroplatinum OR Citoplatino OR Metaplatin OR Lederplatin OR Platinoxan)	17.781
#8	(Carboplat* OR CBDCA OR Ribocarbo OR Neocarbo OR Carbosin OR Carbotec OR Ercar OR JM-8 OR JM8 OR Nealorin OR NSC-241240 OR NSC241240 OR Blastocarb OR Carbosol OR Displata OR paraplat OR Paraplatin OR Paraplatine OR Novoplatinum OR cis-Diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum* OR Platinwas)	9.584
#9	platin*	11.405
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	31.562
#11	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	12.304
#12	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*):ti,ab,kw	137.916
#13	MeSH descriptor: [lung] explode all trees	6.294
#14	#12 or #13	138.088
#15	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	20.425

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	30.04.2025	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#16	(tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarc* or neoplas* or sarcom* or cancer* or malignan*):ti,ab,kw	292.194
#17	MeSH descriptor: [neoplasms] explode all trees	127.280
#18	#16 or #17	303.990
#19	#14 and #18	40.644
#20	#11 or #19	40.706
#21	#14 and #15	18.220
#22	MeSH descriptor: [Carcinoma, non-small-cell lung] explode all trees	6.758
#23	(NSCLC*):ti,ab,kw	12.910
#24	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	11.489
#25	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	4.389
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	109
#27	#24 or #25 or #26	15.088
#28	#27 and #20	1.661
#29	(squamous cell* or squamous-cell* or SCC or epidermoid* or large cell* or LCC* or adenocarcinom* or AC):ti,ab,kw	43.401
#30	#29 and #14	7.772
#31	(LCLC*):ti,ab,kw	27
#32	#21 or #22 or #23 or #28 or #30 or #31	22.331
#33	#3 and #4 and #10 and #32	67
#34	#3 and #4 and #10 and #32 → in Trials	66

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.04.2025
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR lung OR lungs OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR brochiogenic OR peribronchial) AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono4538) AND (Pembrolizumab OR Mk-3475 OR Sch-900475)
<b>Treffer</b>	108
<sup>a</sup> : Die Suche wurde über die Eingabeoberfläche „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter <a href="https://www.clinicaltrials.gov/expert-search">https://www.clinicaltrials.gov/expert-search</a> ).	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.04.2025
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	((non small cell lung cancer) OR (non-small cell lung cancer) OR (non-small-cell lung cancer) OR (nonsmall cell lung cancer) OR NSCLC OR lung OR lungs OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR brochiogenic OR peribronchial) AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR (bms 936558) OR bms936558 OR mdx-1106 OR (mdx 1106) OR mdx1106 OR ono-4538 OR (ono 4538) OR ono4538) AND (pembrolizumab OR mk-3475 OR (mk 3475) OR mk3475 OR sch-900475 OR (sch 900475) OR sch900475)
<b>Treffer</b>	23
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

**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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT03774732 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774732">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774732</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. NCT03732664 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732664">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732664</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Observational Retro-prospective Study on PD1/PDL1 Inhibitors Treatment Duration in Patients With NSCLC. NCT05418660 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418660">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418660</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Brazilian Lung Immunotherapy Study. NCT05081674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05081674">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05081674</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02840994 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02840994">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02840994</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Perioperative Immunotherapy for NSCLC (ECTOP-1030). NCT06572722 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06572722">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06572722</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. NCT04951583 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951583">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951583</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. DISCERN: Dual Versus Single ICB in PDL-1 Negative NSCLC. NCT06364917 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364917">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364917</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Nilotinib 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. NCT03371992 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03371992">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03371992</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
010	clinicaltrials.gov. Immunotherapy SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect. NCT03825510 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03825510">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03825510</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Study of PULSAR-ICI +/- IMSA101 in Patients with Oligometastatic NSCLC and RCC. NCT05846646 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846646">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846646</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab and Nivolumab in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT05740501 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740501">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740501</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Comparing Impact of Treatment Before or After Surgery in Patients With Stage II-III B Resectable Non-small Cell Lung Cancer. NCT06632327 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632327">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632327</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer. NCT05195619 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195619">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195619</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Diclofenac for the Treatment of Patients with Metastatic Non-small Cell Lung Cancer on Single Agent Immunotherapy. NCT06731270 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731270">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731270</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway. NCT05834348 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Impact of Concomitant Use of Steroids and Immune-Checkpoint Inhibitors on Survival Outcomes in NSCLC Patients. NCT06751108 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06751108">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06751108</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. NCT02949843 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949843">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949843</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. Atezolizumab and Tiragolumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor. NCT03977467 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977467">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977467</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. NCT02666105 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02666105">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02666105</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02523469 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523469">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523469</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Foundation and Clinical About the Expression of PD-1 in Peripheral Blood T Lymphocytes. NCT05792995 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792995">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792995</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
023	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucl-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02439450 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02439450">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02439450</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. NCT02955290 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955290">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955290</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03014648 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03014648">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03014648</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. Radiotherapy Combined With ICIs as Treatment for LA-NSCLC After Failing Induction Immunochemotherapy. NCT06031597 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031597">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031597</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03035890 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035890">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035890</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Lung & Endometrial Cancer. NCT02922764 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02922764">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02922764</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). NCT03823625 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823625">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823625</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation. NCT04465942 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04465942">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04465942</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. UCDC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC. NCT03224871 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224871</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Efficacy of Nivolumab and Relatlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Stage IV/Recurrent Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 Expression $\geq$ 1%. NCT06561386 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561386">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561386</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. Ph I/II Trial of Systemic VSV-IFN $\beta$ -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Select Solid Tumors. NCT03647163 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03647163">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03647163</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Gut Microbiota Reconstruction for NSCLC Immunotherapy. NCT05008861 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. NCT05303493	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303493">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303493</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	
036	clinicaltrials.gov. Energy for Lymphocytes. NCT04879316 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879316">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879316</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Split Course Adaptive Radiation Therapy With Pembrolizumab With/Without Chemotherapy for Treating Stage IV Lung Cancer. NCT05501665 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501665">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501665</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03050060">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03050060</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. CX3CR1+T Cell Predict Immunotherapy Efficacy. NCT06054152 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054152">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054152</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Efficacy & Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec & Platinum-doublet + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared to Docetaxel in NSCL Cancer. NCT06463665 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463665">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463665</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. Tepotinib vs Standard Treatment in Patients With Advanced MET Exon 14 Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated. NCT06908993 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06908993">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06908993</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. NCT04291755 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04291755">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04291755</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Predicting Response to PD-1 Checkpoint Blockade Using Deep Learning Analysis of Imaging and Clinical Data. NCT05711914 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711914">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711914</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. NCT04115410 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. NCT04355806 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04355806">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04355806</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. ADP-A2M4CD8 As Monotherapy or in Combination with Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects with MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). NCT04044859 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044859">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044859</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. Liver Toxicity in Lung Cancer Patients Treated With Immune-checkpoint Inhibitors. NCT04595734 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04595734">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04595734</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. First-line Immunotherapy-based Standard of Care and Local Ablative Treatments for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT06840782 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06840782">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06840782</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	
049	clinicaltrials.gov. Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. NCT05260606 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05260606">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05260606</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03229278">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03229278</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. NCT05255302 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05255302">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05255302</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). NCT05061017 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061017">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061017</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). NCT02194738 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02194738">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02194738</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. NCT03656094 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656094">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656094</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. NCT03645928 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03645928">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03645928</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. NCT04107168 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107168">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107168</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. NCT05834413 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834413">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834413</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. The Prospective Non-randomized Case-control Study from Real-world Lung Cancer Patients. NCT04909164 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909164">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909164</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC. NCT03520686 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03520686">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03520686</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
061	clinicaltrials.gov. Validation of Molecular Diagnostic Assays to Detect Cancer Biomarkers in Blood and Primary Tumor in HNSCC/NSCLC/Melanoma. NCT04490564 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04490564">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04490564</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. A Value-Driven Study on Reducing Immune Checkpoint Inhibitor Dosing Frequency in Advanced Cancers. NCT06422403 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422403">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422403</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium. NCT05273827 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05273827">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05273827</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. NCT03458455 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03458455">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03458455</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. NCT02449837 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449837">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449837</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. NCT05069935 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05069935">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05069935</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Clinical Significance of Hepatic Biomarkers in Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT05653531 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653531">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653531</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. NCT03633110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633110">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633110</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. NCT05395052 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395052">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395052</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). NCT03040791 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03040791">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03040791</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. NCT03313804 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03313804">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03313804</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. NCT03544723 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544723">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544723</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
074	clinicaltrials.gov. Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC. NCT04549428 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04549428">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04549428</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Locally Advanced or Metastatic EGFR+ Tumors. NCT05704985 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704985">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704985</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. NCT04631731 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. NCT04902040 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902040">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902040</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03565445 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565445">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565445</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
079	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of NEO212 in Patients with Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Brain Metastasis. NCT06047379 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047379">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047379</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination with Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients with Advanced Malignancies. NCT02419495 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419495">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419495</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. Phase II Multi-centered Study of Perioperative Ivonescimab Versus Pembrolizumab Combined with Standard of Care (SOC) in Patients with Resectable, Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. NCT06814067 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06814067">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06814067</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
082	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009449">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009449</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. NCT04860076 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860076">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860076</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. NCT04146064 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146064">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146064</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. Erectile Dysfunctions, Gonadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer. NCT06532149 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532149">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532149</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
086	clinicaltrials.gov. Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Head and Neck or Lung Cancer. NCT05655663 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05655663">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05655663</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. NCT03511222 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511222">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511222</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. A Survival Observational Study in Patients With Advanced IIIB-IV Squamous Cell Lung Cancer Receiving PD-1 Combination With Chemotherapy. NCT04306042 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04306042">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04306042</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114136">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114136</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients with Advanced Cancers Treated with an Anti-PD-1 Therapy. NCT03589339 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589339">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589339</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of BA3071 in Patients With Solid Tumors. NCT05180799 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180799">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180799</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. NCT03693014 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693014">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693014</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. CICLOPS Immune Checkpoint Inhibitors Neurotoxicity: Long-term Outcomes, Predictors, and Survival. NCT05942872 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05942872">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05942872</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841110">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841110</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. First Line Pembrolizumab, Plinabulin Plus Etoposide and Platinum (EP) for ES-SCLC. NCT05745350 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745350">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745350</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
096	clinicaltrials.gov. Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers. NCT04712877 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712877">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712877</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. NCT04268368 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268368">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268368</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. NCT04157985 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157985">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157985</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
099	clinicaltrials.gov. Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs. NCT04770207 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03140137">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Pembrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line and Third Line Malignant Pleural mesotheLioma Patients. NCT04287829 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287829">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287829</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT04898751 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04898751">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04898751</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03009058">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Combination of Sintilimab and Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Metastatic HCC. NCT04547452 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04547452">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04547452</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Using a 3D Culture Model for Circulating Tumor Cells Combined With Molecular Bioassays in Patients With HNSCC Cancer. NCT06755762 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06755762">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06755762</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Association Between the SPHERTEST in Vitro Test and Response to Checkpoint Inhibitor Treatments in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT06738797 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06738797">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06738797</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. NCT04554030 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554030">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554030</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Identification of Individual Histological and Blood Markers in Patients With Recurrent or Metastatic Upper Aerodigestive Tract Squamous Cell Carcinoma in Response to Immunotherapies. NCT06061705 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06061705">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06061705</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
EU-CTR		
109	EU-CTR. A randomized phase II clinical trial of SBRT and systemic pembrolizumab with or without intratumoral avelumab/ipilimumab plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in NSCLC. 2019-003668-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003668-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003668-32</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	EU-CTR. TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren.... 2018-001994-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
111	EU-CTR. SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2014-003673-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	EU-CTR. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. 2017-003947-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	EU-CTR. Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study. 2020-001097-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	EU-CTR. Precision Immuno-Oncology for advanced Non-small cell lung cancer patients with PD-1 ICI Resistance (PIONeeR clinical study). 2018-000914-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000914-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000914-39</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
115	EU-CTR. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.... 2017-002474-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	EU-CTR. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2017-000300-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	EU-CTR. Integrative analysis of the tumor microenvironment and optimization of the immunotherapy duration in non-small cell lung cancer patients. OPTIMUNE-LUNG study. 2020-005562-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005562-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005562-34</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	EU-CTR. A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. 2018-001608-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	EU-CTR. A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER. 2021-003266-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2021-003266-13. Aufgerufen am: 15.04.2025.	
120	EU-CTR. Evolution of the cardiac function(office) during the follow-up of the anticancer immunotherapy inhibiting PD-1. 2017-001197-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001197-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001197-42</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	EU-CTR. A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... 2016-002718-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
122	EU-CTR. PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. 2017-005142-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
123	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu.... 2018-001400-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	EU-CTR. Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. 2021-000615-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000615-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000615-23</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	EU-CTR. Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. 2021-000058-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	EU-CTR. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. 2019-003296-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	EU-CTR. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
128	EU-CTR. Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 2018-001923-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	EU-CTR. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). 2017-001912-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
130	EU-CTR. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). 2015-005008-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	EU-CTR. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). 2015-005007-86 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a> . Aufgerufen am: 15.04.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

**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 4-29 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 4-29 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Nicht zutreffend.

**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.*

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**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**       **nein**

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       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**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:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

- 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:

---

---