

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retifanlimab (ZYNYZ[®])

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 4 B

ZYNYZ[®] wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	33
4.2.5.2.3 Analysepopulationen	40
4.2.5.3 Metaanalysen	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	57
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	62
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	64
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	64
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	64
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	65
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	70
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	79
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.3	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	119
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	119
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	119
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	122

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	123
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	123
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	124
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	124
4.6	Referenzliste.....	125
Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Recherche		129
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in		
	Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	132
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		134
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		137
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		147
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		151

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	15
Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	15
Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	17
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-5: Charakteristika der Studienpopulation.....	30
Tabelle 4-6: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	60
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	63

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	63
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	66
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	66
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	67
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	70
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	70
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	73
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-35: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Evaluable Population (PODIUM-201).....	82
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – Safety Evaluable Population (PODIUM-201) ...	86
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der ersten anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – Safety Evaluable Population (PODIUM-201)	87
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93

Tabelle 4-42: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	97
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	100
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	103
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	106
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts UE – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	111
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201) ...	112
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	113
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	114
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE mit Todesfolge nach SOC und PT, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	115
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201).....	116
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	122
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	149
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POD1UM-201	152

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	62
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Chemotherapie-naive Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	97
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Chemotherapie-naive Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	101
Abbildung 4-6: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Chemotherapie-naive Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)	105

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	engl. angiotensin-converting enzyme
AJCC	engl. American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	engl. angiotensin receptor blockers, Angiotensin-II-Antagonisten
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CONSORT	engl. Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	engl. coronavirus disease 2019, Coronavirus-Erkrankung 2019
CR	engl. complete response, vollständiges Ansprechen
CT	Computertomographie
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	engl. Clinical Trials Information System
CTR	engl. Clinical Trials Register
DCR	engl. disease control rate, Krankheitskontrollrate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	engl. Data Monitoring Committee
DoR	engl. duration of response, Dauer des Ansprechens
ECOG	engl. Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	engl. electronic case report form, elektronisches Fallberichtformular
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	engl. European Medicines Agency
EQ-5D	engl. European Quality of Life-Five Dimensions
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen

	klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACT-G	engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-M	engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FAS	engl. full analysis set, Vollständiges Analyse Set
FDA	engl. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
ICR	engl. independent central radiographic review, unabhängiges zentrales Komitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	engl. intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
MCC	engl. Merkel cell carcinoma, Merkelzell-Karzinom
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mMCC	engl. metastatic Merkel cell carcinoma, metastasiertes Merkelzell-Karzinom

MMRM	engl. mixed effect model repeat measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	engl. mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten im Analyseset
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NCI	National Cancer Institut
n.b.	Nicht berechenbar
ORR	engl. objective response rate, objektive Ansprechrates
OS	engl. overall survival, Gesamtüberleben
PD-1	engl. programmed cell death protein 1, Programmierter Zelltod Protein-1
PD-L1/L2	engl. programmed cell death ligand 1/2, Programmierter Zelltod Ligand 1/2
PFS	engl. progression free survival, progressionsfreies Überleben
PRO	engl. patient reported outcome, patientenberichteter Endpunkt
PT	engl. preferred term, bevorzugter Begriff nach MedDRA
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RECIST v1.1	engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
SD	engl. standard deviation, Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	engl. Standardized MedDRA Queries
SOC	engl. system organ class, Systemorganklasse nach MedDRA
STE	engl. surrogate threshold effects
STROBE	engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	engl. World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µL	Mikroliter

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 0)

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Retifanlimab (ZYNYZ®) anhand der Zulassungsstudie POD1UM-201. Retifanlimab wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (engl. Merkel cell carcinoma, MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (1).

Datenquellen

Mittels den in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurden keine RCT identifiziert, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Daher liegen keine belastbaren Daten vor, die eine Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie POD1UM-201 lässt sich diese nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung heranziehen. Aufgrund der klinischen Relevanz der Ergebnisse erfolgt dennoch eine deskriptive Darstellung der Studienbefunde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab wurde mithilfe der einarmigen, offenen Phase-II-Studie POD1UM-201 zunächst bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem MCC (mMCC) untersucht. Zudem wurden im Rahmen des Amendments 1 auch Patienten mit rezidiviertem, lokal fortgeschrittenem MCC in die Studie aufgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-4 (Abschnitt 4.2.2) zusammengefasst und begründet.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Bei den in der Studie POD1UM-201 erhobenen Endpunkten handelt es sich um valide und von Zulassungsbehörden wie der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) akzeptierte Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1
 - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - FACT-M
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**Mortalität***Gesamtüberleben*

Tabelle 4-1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit Ereignis, n (%)	
Tod	39 (38,6)
Zensiert	62 (61,4)
Median (Monate) ^a [95 %-KI] ^c	n.b. [45,24; n.b.]
a: Das mediane Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die KI für das mediane Gesamtüberleben wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

In der Studie POD1UM-201 lebten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 61,4 % der eingeschlossenen Patienten. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter der Behandlung mit Retifanlimab bei einer Beobachtungsdauer von 35,7 Monaten (95 %-KI = [0,7; 60,4]) nicht erreicht (95 %-KI = [45,24; n.b.]).

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Retifanlimab für die Zusatznutzenkategorie **Mortalität** ein langanhaltendes Überleben.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit Ereignis, n (%)	
Gesamt	55 (54,5)
Krankheitsprogression	46 (45,5)
Tod	9 (8,9)
Zensiert	46 (45,5)

	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Median (Monate) ^a [95 %-KI]	16,03 [9,03; 32,23]
a: Das mediane PFS wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das KI für das mediane PFS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigten 55 (54,5 %) Patienten nach Bewertung durch das unabhängige zentrale Komitee (engl. independent central radiographic review, ICR) eine Krankheitsprogression oder verstarben. Das mediane PFS betrug 16,03 Monate (95 %-KI = [9,03; 32,23]) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 9,3 Monaten (95 %-KI = [0,0; 57,1]).

Weitere supportive Morbiditätsendpunkte

Die für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS demonstrierten vorteilhaften Ergebnisse unter Therapie mit Retifanlimab wurden durch die Sensitivitätsanalyse nach Prüfarztbewertung und weitere in der Studie erhobene Wirksamkeitsendpunkte wie dem Tumorsprechen bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die mediane Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR) wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [22,87; n.b.]). Die objektive Ansprechrates (engl. objective response rate, ORR) betrug 55 (54,5 %; 95 %-KI = [44,2; 64,4]). Die Krankheitskontrollrate (engl. disease control rate, DCR) betrug 61 (60,4 %; 95 %-KI = [50,2; 70,0]).

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums aufrechterhalten (Abbildung 4-6). So zeigten die mittleren und medianen EQ-5D VAS-Werte während des Behandlungszeitraums keinen Rückgang.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Retifanlimab für die Zusatznutzenkategorie **Morbidität** ein langanhaltendes PFS sowie eine langanhaltende Ansprechdauer. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten nicht verschlechterte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO: FACT-M

Die mittleren und medianen Gesamtwerte des FACT-M blieben über den Beobachtungszeitraum hinweg weitgehend stabil. Die Ergebnisse waren für alle Scores vergleichbar.

Insgesamt wurde somit unter der Behandlung mit Retifanlimab die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** der Patienten erhalten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (PODIUM-201)

	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
UE	92 (91,1)
SUE	26 (25,7)
UE mit Todesfolge	4 (4,0)
UE (CTCAE ≥ 3)	32 (31,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	21 (20,8)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

In der Studie zeigten insgesamt 92 Patienten (91,1 %) UE. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 26 Patienten (25,7 %) verzeichnet. Schwere UE vom Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 traten bei 32 Patienten (31,7 %) auf. Bei 21 Patienten (20,8 %) wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

Bei 4 Patienten (4,0 %) traten UE mit Todesfolge auf. Eine Todesursache war Asthenie, eine weitere die Progression einer Begleiterkrankung (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5). Zu den häufigsten Systemorganklassen (engl. system organ class, SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) jeglichen Schweregrades zählten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Nach SOC und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) nach MedDRA, traten kaum SUE und schwere UE bei mehr als 5 % der Patienten auf. Bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE traten keine SOC und PT bei mehr als 3 % der Patienten auf.

Es traten in der Studie PODIUM-201 keine für die Wirkstoffgruppe der programmierten Zelltod Protein (Ligand)-1 (engl. programmed cell death protein (ligand) 1, PD-(L)1)-Inhibitoren unerwarteten UE auf. In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares Sicherheitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das MCC ist ein seltener, hochgradig aggressiver immunogenetischer Hauttumor mit hohem Metastasierungspotenzial und erheblicher Krankheitslast, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium (3, 4). MCC bleibt im fortgeschrittenen Stadium aufgrund seiner hohen Rezidivrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung eine der herausforderndsten Hautkrebserkrankungen in der klinischen Praxis (5). Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, stand in Deutschland bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung (3, 6, 7).

Zusammenfassend stellt Retifanlimab eine leistungsstarke Therapieoption dar, die im hier vorliegenden Anwendungsgebiet überzeugende Effekte auf das Gesamtüberleben sowie auf das progressionsfreie Überleben zeigt. Die Behandlung führt zu einem langanhaltenden Ansprechen und trägt zur Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Darüber hinaus weist Retifanlimab ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil auf, welches dem erwartbaren Sicherheitsprofil der Gruppe der PD-(L)1-Inhibitoren entspricht. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, steht mit Retifanlimab erstmalig eine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit mMCC stellt Retifanlimab eine wertvolle Erweiterung der verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen dar. Damit adressiert Retifanlimab den bestehenden therapeutischen Bedarf für Patienten mit MCC. Es ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Retifanlimab.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Retifanlimab (ZYNYZ®) anhand der Zulassungsstudie PODIUM-201. Retifanlimab

(ZYNZY[®]) wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (1).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte berichtet für erwachsene Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.

Die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten auf Basis der Safety Evaluable Population.

Intervention

Die empfohlene Dosis Retifanlimab zur Behandlung des MCC beträgt 500 mg alle vier Wochen (1).

Vergleichstherapie

Es handelt sich bei Retifanlimab (ZYNZY[®]) um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Es wird auf die Darstellung einer zVT im hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung verzichtet (8, 9).

Endpunkte

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Die Nutzenbewertung vom zu bewertenden Arzneimittel erfolgt auf Basis der zulassungsrelevanten, einarmigen, offenen Studie POD1UM-201. In dieser Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab zur Behandlung des MCC untersucht.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Retifanlimab. Dosierung gemäß Fachinformation.	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, einarmige Studien	Tierexperimentelle Studien, in-vitro-Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien, retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)
8	Sprache	Publikationen in Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderen Sprachen

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.02.2026 für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Für jede Datenbank wurde ein eigenes Suchprofil erstellt und angewendet (Anhang 4-B). Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 17.02.2026. Gemäß der Modulvorlage wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>) nach randomisierten kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trial, RCT) und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die für die Studienregistersuche verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-B abgebildet.

Zusätzlich wurde eine Studiensuche nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Registern Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in

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

IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Gemäß der Modulvorlage wurde nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig (z. B. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Studienregistersuche) identifiziert wurden.

Das Ergebnis der Suche auf der Internetseite des G-BA ist im Abschnitt 4.3.2.3.1.4 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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Literaturrecherche

In einem ersten Schritt wurden Duplikate innerhalb der Suchtreffer der bibliografischen Literaturrecherche entfernt. Anschließend prüften zwei unabhängige Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien die Relevanz der Suchtreffer in zwei Schritten. Zunächst wurden die Titel und Abstracts hinsichtlich der Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet überprüft. Eindeutig nicht-relevante Suchtreffer wurden ausgeschlossen. Die übrigen Suchtreffer wurden im Volltext gesichtet und bewertet. Diskrepanzen wurden in beiden Schritten in der Diskussion aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Suchtreffer ist in Anhang 4-C dokumentiert.

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die Suchtreffer der Studienregistersuche wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen wurden in der Diskussion aufgelöst. Die Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge ist in Anhang 4-D dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Suchtreffer der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen wurden in der Diskussion 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird auf Grundlage der Angaben aus den Studiendokumenten (Studienbericht, Studienprotokoll, statistischer Analyseplan) bewertet. Zur Bewertung werden die vom G-BA beschriebenen Methoden verwendet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen (POD1UM-201) erfolgte nach dem TREND-Statement.

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.

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

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

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

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 (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Retifanlimab in der Indikation MCC erfolgt anhand der nachfolgend dargestellten patientenrelevanten Endpunkte. Grundlage der Endpunktdarstellung ist die einarmige Zulassungsstudie PODIUM-201, für die die Incyte Corporation Sponsor war (2, 10, 11).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Charakteristika werden für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien dargestellt:

Tabelle 4-5: Charakteristika der Studienpopulation

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	n (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Ethnischer Hintergrund	Weiß / kaukasisch Schwarz / afroamerikanisch Asiatisch Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner Chinesisch Verschiedene Sonstige Am Zentrum nicht erhoben Unbekannt	n (%)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino Nicht hispanisch oder Latino Nicht berichtet Unbekannt	n (%)
Körpergewicht (kg)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Körpergröße (cm)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Body-Mass-Index ^a (BMI)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Geographische Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	n (%)
Krankheitscharakteristika		
Metastasierungsstatus zur Baseline nach klinischer Einteilung	M0 M1 M1a M1b M1c Unbekannt Fehlend	n (%)
Metastasierungsstatus zur Baseline nach klinisch-pathologischer Einteilung	M0 pM1 pM1a pM1b pM1c Unbekannt Fehlend	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
PD-L1-Expressionsstatus	$\geq 1\%$ $< 1\%$ Fehlend	n (%)
Art der Stadieneinteilung des Tumors zur Baseline	Klinisch Klinisch-pathologisch Fehlend	n (%)
Stadium zur Baseline nach Einteilung des AJCC einschließlich TNM-Einteilung	Stadium 0 Stadium I Stadium IIA Stadium IIB Stadium III Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IV Unbekannt	n (%)
Tumorstadium zur Baseline	TX T0 Tis T1 T2 T3 T4 Unbekannt	n (%)
Lymphknotenstatus zur Baseline nach klinischer Einteilung	NX N0 N1 N2 N3 Unbekannt Fehlend	n (%)
Lymphknotenstatus zur Baseline nach klinisch-pathologischer Einteilung	pNX pN0 pN1 pN1a (sn) pN1a pN1b pN2 pN3 Unbekannt Fehlend	n (%)
ECOG-Status	0 1	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
	2	
Lokalisation der Erkrankung	Aszites Knochen Brust ZNS Dickdarm Leber Lunge Lymphknoten Bauchspeicheldrüse Pleuraerguss Rektum Haut oder Subkutangewebe Sonstiges	n (%)
HIV-Status	Positiv Negativ	n (%)
Lebermetastasen zu Studienbeginn	Ja Nein	n (%)
MCPyV-Status durch ein Zentrallabor erhoben	Positiv Negativ Nicht eindeutig Nicht bewertbar Fehlend	
Zentral bestätigte Diagnose des MCC	Ja Nein Nicht eindeutig Nicht bewertbar Fehlend	n (%)
Viszerale Metastasen	Vorhanden Nicht vorhanden Nicht berichtet	n (%)
a: Der Body-Mass-Index wurde wie folgt berechnet: $BMI (kg/m^2) = [Gewicht (kg)] / [Körpergröße (m)]^2$ Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)		

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Retifanlimab werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die in der Studie POD1UM-201 erhobenen Endpunkte und Operationalisierungen entsprechen standardmäßig angewendeten Erhebungen im Anwendungsgebiet der Onkologie und des MCC. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargelegten Endpunkte (siehe Tabelle 4-6) werden

nachfolgend benannt und bezüglich ihrer Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben.

Der Nutzen eines Arzneimittels wird gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte bestimmt. Zu diesen werden eine positive Auswirkung auf den Gesundheitszustand, die Verlängerung des Überlebens der Patienten, eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Reduktion der Krankheitsdauer und die bestehende Arzneimittelsicherheit und -Verträglichkeit gezählt.

Tabelle 4-6: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	POD1UM-201 Retifanlimab
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1	Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (ICR)	X2
		Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch den Prüfarzt	X2
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	XE
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FACT-M	XE
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)		X2
X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11)			

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS ist in der Studie PODIUM-201 definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (2).

Entsprechend des § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA gilt das Gesamtüberleben, also die Anzahl an Patienten, die während der Studie versterben, als unbestritten patientenrelevanter Endpunkt onkologischer Erkrankungen, dessen Verlängerung von maßgeblicher Bedeutung für die Patienten ist. Die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben basiert ausschließlich auf objektiv messbaren Kriterien, jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache, wird als Ereignis erfasst. Somit unterliegt der Endpunkt Gesamtüberleben keiner subjektiven Interpretation, weshalb die Aussagekraft und Validität dieses Endpunkts auch bei einem unverblindeten Studiendesign zweifelsfrei gegeben sind.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie PODIUM-201 ist das PFS definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder Tod jeglicher Ursache (2). Operationalisiert wird das PFS als

- PFS erhoben durch ein ICR und
- PFS erhoben durch den Prüfarzt.

Grundlage für die Bewertung stellen in der Studie PODIUM-201 die zu Studienbeginn definierten Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen sowie das Auftreten neuer Zielläsionen dar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2. Diese wurden anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten, objektiven und für die Bewertung solider Tumoren etablierten Kriterien nach RECIST v1.1 bewertet (12). Die Tumorlast wurde bevorzugt mittels Computertomographie (CT) erfasst; alternative Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) waren zulässig, sofern diese konsistent angewendet wurden und mit RECIST v1.1-konform waren (10). Bewertet wurde die Krankheitsprogression in der Studie PODIUM-201 durch ein unabhängiges zentrales ICR (2), zusätzlich erfolgte eine Prüfarztbewertung zur Validierung (2).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen in onkologischen Erkrankungen etablierten und anerkannten Endpunkt, welcher in der Studie PODIUM-201 anhand eindeutiger, valider und im Studienprotokoll präspezifizierter Kriterien gemessen wurde (2, 11, 13-15). Die Erhebung des Endpunkts PFS ist somit als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Patienten in der Zielpopulation von Retifanlimab befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium von MCC. Insbesondere fortgeschrittene Stadien sind mit

einer hohen Rezidivrate und einer schlechten Prognose assoziiert (siehe Modul 3). Ein Krankheitsprogress bedeutet für diese ohnehin prognostisch ungünstige Patientengruppe meist den Übergang in ein noch fortgeschrittenes Stadium mit entsprechend weiter verschlechterter Überlebensprognose. Ein längeres progressionsfreies Intervall kann somit bedeuten, dass belastende Symptome wie Schmerzen, Fatigue oder tumorbedingte Funktionseinschränkungen hinausgezögert oder verhindert werden. Insgesamt stellt daher insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien des MCC die Verlängerung des PFS somit einen zentralen und patientenrelevanten Parameter zur Bewertung des klinischen Nutzens von Retifanlimab dar.

Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Operationalisierung und Validität

In der Studie PODIUM-201 wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter anderem anhand der etablierten visuellen Analogskala (VAS) des Erhebungsinstrumentes European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D) zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein generisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) (16). Der EQ-5D wird international als validiertes, generisches Messinstrument im onkologischen Kontext eingesetzt. Der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) haben die EQ-5D VAS im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungen onkologischer Therapien, unter anderem beim MCC sowie beim Melanom, als geeignet und valide anerkannt (17, 18). Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes Instrument mit hoher Anwendungsfreundlichkeit. Sie wurde länderübergreifend sowie für verschiedene demografische und klinische Zielgruppen validiert (16). Für den EQ-5D liegen belastbare Referenzwerte in unterschiedlichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen vor, differenziert nach Geschlecht, Alter und Nationalität, was eine objektive und vergleichbare Auswertung der Ergebnisse ermöglicht, auch spezifisch für den deutschen Kontext (19, 20).

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS erfasst den Gesundheitszustand direkt aus Sicht der Patienten und spiegelt damit deren persönliche Einschätzung wider. Ihre Relevanz für die Patienten ist somit gegeben. Der G-BA und das IQWiG haben den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zudem bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt, unter anderem in der Nutzenbewertung zu Avelumab bei Patienten mit MCC sowie bei im Verfahren zu Pembrolizumab beim Melanom (17, 18).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-M

Operationalisierung und Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PODIUM-201 erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M). Der Fragebogen umfasst

generische Abschnitte zum allgemeinen Wohlbefinden der Teilnehmer sowie spezifische Fragen zu Melanomen (10, 11).

Der Fragebogen setzt sich zusammen aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Gesamtscore und den Melanom-spezifischen Subskalen (siehe auch Appendix B des statistischen Analyseplans, SAP) (11, 21). Der generische FACT-G Gesamtscore beinhaltet vier Subskalen:

- Körperliches Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte),
- Soziales und familiäres Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte),
- Emotionales Wohlbefinden (6 Items; 0-24 Punkte) und
- Funktionales Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte).

Das ergänzende Modul, das spezifisch auf die Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Melanom ausgelegt ist, umfasst die Subskalen

- Melanom-Subskala (16 Items; 0-64 Punkte) und
- Melanom-Operationsskala (8 Items; 0-32 Punkte).

Die folgenden Scores werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtscore (43 Items; 0-172 Punkte) des FACT-M: Summe aller Subskalen ohne Berücksichtigung der Melanom-Operationsskala,
- FACT-G-Score (27 Items; 0-108 Punkte): Summe aller FACT-G-Skalen und
- FACT-M Trial Outcome Index (30 Items; 0-120 Punkte): Summe der Subskalen Körperliches Wohlbefinden, Funktionales Wohlbefinden und der Melanom-Subskala.

Zusätzlich wurden für das MCC spezifische Subskalen erhoben:

- Körperliche Funktion (6 Items; 0-24 Punkte),
- Psychologischer Impact (6 Items; 0-24 Punkte) und
- FACT-M MCC Summenscore (12 Items 0-48 Punkte): Summe beider MCC spezifischen Subskalen.

Der FACT-M ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Melanom (22, 23). Die Eignung des Instruments für die Anwendung bei Patienten mit MCC wurde anhand von Studiendaten bestätigt (21). Zusätzlich wurden ergänzende Skalen entwickelt, die speziell auf die Lebenssituation von Patienten mit metastasiertem MCC zugeschnitten sind. Auch die klinische Validität wurde bestätigt:

Patienten mit besserem funktionellem Allgemeinzustand zeigten signifikant höhere Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (21). Die Konstruktvalidität erwies sich als angemessen, während die diskriminante Validität eingeschränkt war. Der Fragebogen zeigte zudem ausreichende Sensitivität gegenüber klinisch relevanten Veränderungen wie einer Tumorlastreduktion (21).

Patientenrelevanz

Gemäß der G-BA Verfahrensordnung gilt die Erhebung der Lebensqualität als per se patientenrelevant (24). Das MCC ist, ähnlich wie das maligne Melanom, eine aggressive Form von Hautkrebs, die häufig mit Metastasierungen einhergeht und eine schlechte Prognose für die Patienten bedeutet. Vor diesem Hintergrund wurde der patientenberichtete FACT-M-Fragebogen in der Nutzenbewertung zu Avelumab bei Patienten mit metastasiertem MCC vom G-BA bereits als geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet (18). Die Erhebung der Lebensqualität mithilfe des FACT-M wurde somit im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der Studie PODIUM-201 wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Retifanlimab mithilfe der UE bewertet. UE wurden gemäß MedDRA Version 23.1 kodiert. Im vorliegenden Nutzendossier wird die Häufigkeit des Auftretens von UE sowie deren Schweregrad beurteilt. Die Einschätzung des Schweregrades der UEs basiert auf den CTCAE der Version 5.0 des National Cancer Instituts (NCI). Gemäß der MedDRA-Richtlinien werden die UEs zudem nach der Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) klassifiziert.

Ein UE war in der Studie PODIUM-201 definiert als jede nachteilige medizinische Erscheinung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

In der Studie PODIUM-201 wurden alle UE in einen elektronischen Fallberichtsformular (engl. electronic case report form, eCRF) eingetragen und die Daten wurden sowohl manuell als auch elektronisch überprüft, um die Integrität und Genauigkeit zu gewährleisten. Alle UE wurden nach den internationalen, allgemein anerkannten und standardisierten Richtlinien nach MedDRA Version 23.1 kodiert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft und überwacht. Insgesamt ist die Erfassung und Auswertung der Sicherheit in der Studie PODIUM-201 somit valide.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein wesentlicher Bestandteil der Nutzenbewertung und gilt gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 als per se patientenrelevant, da sie direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten hat.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

In der Studie PODIUM-201 wurden verschiedene Populationen für die Analysen herangezogen: Safety Evaluable Population, Full Analysis Set (FAS), Efficacy Evaluable Population und die Pharmacokinetic Evaluable Population. Das FAS diente ausschließlich der Interimsanalyse der Studienergebnisse der ersten 60 eingeschlossenen Patienten und wurde im vorliegenden Dossier nicht herangezogen. Die im Dossier dargestellten Daten beruhen auf der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasst alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (N = 107, zusammengesetzt aus 101 Chemotherapie-naiven Patienten und 6 Patienten mit Chemotherapie-Resistenz). Es werden in der Regel die Daten 101 Chemotherapie-naiven Patienten der Zielpopulation dargestellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

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

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Dabei wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
–	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

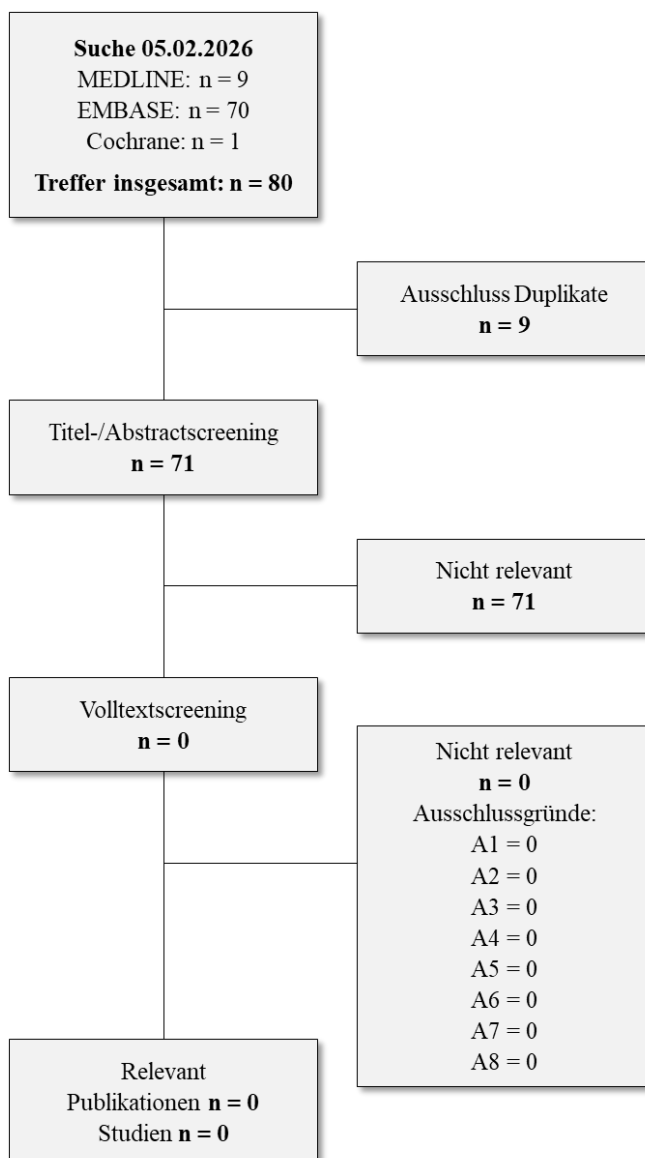


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografischen Recherche nach RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Retifanlimab wurde am 05.02.2026 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Insgesamt ergab die Suche 80 Treffer. Nach Ausschluss von 9 Duplikaten wurden 71 Suchtreffer im Titel- und Abstractscreening geprüft. Dabei konnte keine RCT identifiziert werden, welche sich zur Ableitung des Zusatznutzens eignet.

Da zum vorliegenden Anwendungsgebiet keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurden, konnte auch keine RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleiches herangezogen werden. Es wurden daher auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse in die bibliographische Literaturrecherche einbezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Dabei wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Dabei wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, 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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-15 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: 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 drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als

Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> 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 beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen

¹⁹ unbesetzt

Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

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

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

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

Tabelle 4-20 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 4-21 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 4-21: 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.						
k.A.: keine Angabe.						

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: 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 4-23: 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.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: 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 4-25: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-25 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-27: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: 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 4-30: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-30 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POD1UM-201	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre, Datenschnitt: 01. Juli 2024	Arm A: Retifanlimab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in der Tabelle 4-31 haben den Stand vom 17.02.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

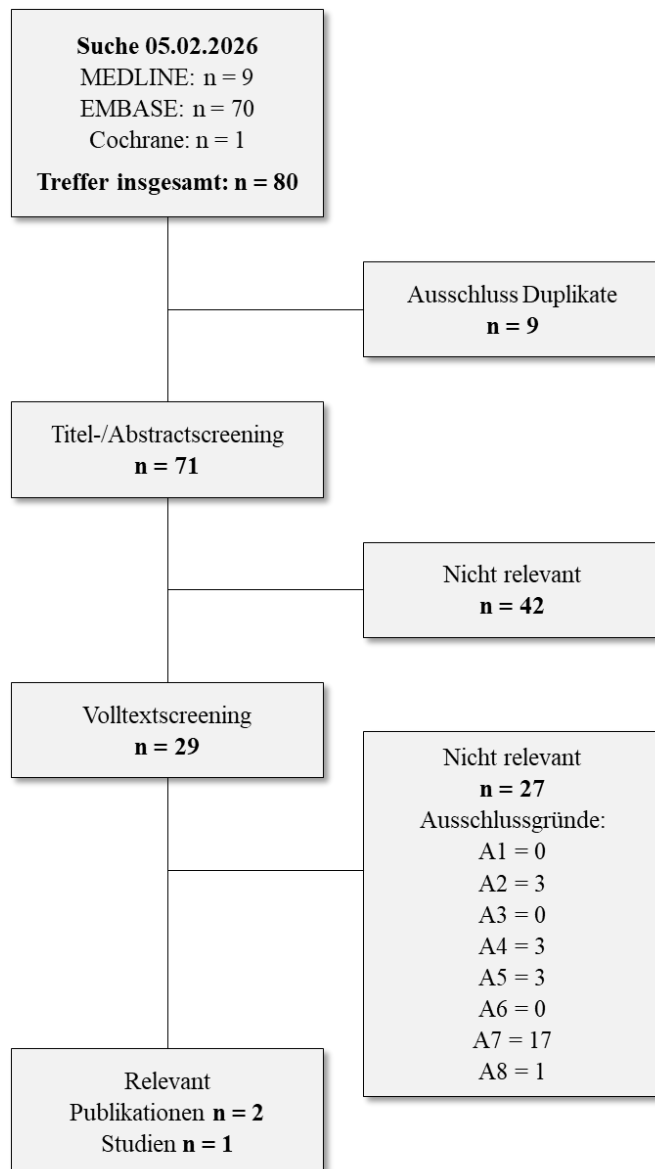


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde am 05.02.2026 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Nach Ausschluss von 9 Duplikaten wurden 71 Suchtreffer im Titel- und Abstractscreening geprüft. Es wurden 42 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass die verbleibenden 29 Treffer im Volltext gesichtet wurden. Von diesen Treffern wurden 27 als nicht relevant eingestuft (siehe Anhang 4-C). Insgesamt wurden zwei relevante Suchtreffer identifiziert. Dabei handelt es sich um eine Publikation von Grignani et al. und einen Studienregistereintrag zur Zulassungsstudie POD1UM-201 (Abbildung 4-3) (25, 26).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
POD1UM-201	Clinicaltrials.gov: (27) EU-CTR: (28) CTIS: -	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-33 haben den Stand vom 17.02.2026. Im Rahmen der Studienregistersuche wurden die Registereinträge zur Studie POD1UM-201 in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS als relevante Suchtreffer identifiziert.

Die Suche nach der als relevant eingestuften Studie POD1UM-201 in dem Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem lieferte keine zusätzlichen Einträge zu dieser Studie.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Es wurde nach Einträgen zur Studie POD1UM-201 gesucht, welche bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifiziert wurde. Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine weiteren relevanten Einträge zur Studie POD1UM-201.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien 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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Nicht vergleichende Studien						
POD1UM-201	ja	ja	nein	ja	ja (27, 28)	Ja (25, 26)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.2.1 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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Einarmig, offen, Phase-II	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist	Retifanlimab (N = 107)	Screening: 28 Tage Behandlungsdauer: Bis zu 2 Jahre Follow-Up-Zeitraum: 90 Tage, nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments, oder Beginn einer nachfolgenden Therapielinie 1. Datenschnitt: 15. Oktober 2020 (geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 21. Januar 2022 3. Datenschnitt: 10. März 2023 (ungeplant) Finaler Datenschnitt: 01. Juli 2024	Ort: 34 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien, UK, Ungarn, USA, Tschechien Zeitraum: 25. Februar 2019 – 01. Juli 2024	Primärer Endpunkt: • ORR Sekundäre und explorative Endpunkte: • OS • PFS • DoR • DCR • EQ-5D VAS • FACT-M • UE • Pharmakokinetik • Immunogenität Detaillierte Angaben zu den Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Retifanlimab (i.v.) 500 mg, alle 4 Wochen	Die Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen mit Retifanlimab ist gering, weshalb eine Prophylaxe vor der Infusion nur für Patienten empfohlen wurde, die zuvor klinisch signifikante Reaktionen auf die Infusion eines Proteinprodukts hatten. Eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen es in der Vergangenheit zu systemischen Reaktionen auf Infusionen mit Eiweißprodukten gekommen ist, oder wenn es die institutionellen Richtlinien empfehlen. Drei Patienten erhielten vor Beginn der Therapie mit Retifanlimab orale Steroide, allerdings alle in geringen Dosen von weniger als 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Evaluable Population (PODIUM-201)

Merkmal	Chemotherapie-naive Patienten (N=101)
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	
Mittel (SD)	71,1 (10,44)
Median (Min; Max)	71 (38; 90)
Altersgruppe 1, n (%)	
< 65 Jahre	24 (23,8)
≥ 65 Jahre	77 (76,2)
Altersgruppe 2, n (%)	
< 75 Jahre	62 (61,4)
≥ 75 Jahre	39 (38,6)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	68 (67,3)
Weiblich	33 (32,7)
Ethnischer Hintergrund, n (%)	
Weiß oder kaukasisch	78 (77,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)
Asiatisch	1 (1,0)
Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner	0 (0,0)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0 (0,0)
Sonstige	22 (21,8)
Ethnizität, n (%)	
Hispanisch oder Latino	1 (1,0)
Nicht hispanisch oder Latino	75 (74,3)
Nicht berichtet	25 (24,8)
Unbekannt	0 (0,0)
Körpergröße (cm)	
n	98
Mittel (SD)	169 (9,98)
Median (Min, Max)	169,5 (195; 145)
Körpergewicht (kg), n (%)	
n	101
Mittel (SD)	83,15 (18,351)

Merkmal	Chemotherapie-naïve Patienten (N=101)
Median (Min; Max)	83 (49,2; 127)
Body-Mass-Index^a (kg/m²), n (%)	
n	98
Mittel (SD)	28,87 (5,091)
Median (Min; Max)	28,5 (18,7; 45,7)
Geographische Region, n (%)	
Nordamerika	22 (21,8)
Europa	79 (78,2)
Rest der Welt	-
Krankheitscharakteristika	
Metastasierungsstatus zur Baseline nach klinischer Einteilung, n (%)	
M0	6 (5,9)
M1	24 (23,8)
M1a	20 (19,8)
M1b	4 (4,0)
M1c	16 (15,8)
Unbekannt	2 (2,0)
Fehlend	29 (28,7)
Metastasierungsstatus zur Baseline nach klinisch-pathologischer Einteilung, n (%)	
M0	4 (4,0)
pM1	16 (15,8)
pM1a	20 (19,8)
pM1b	5 (5,0)
pM1c	12 (11,9)
Unbekannt	14 (13,9)
Fehlend	30 (29,7)
PD-L1-Expressionsstatus, n (%)	
< 1 %	12 (11,9)
≥ 1 %	83 (82,2)
Fehlend	6 (5,9)
Art der Stadieneinteilung des Tumors zur Baseline, n (%)	
Klinisch	46 (45,5)
Klinisch-pathologisch	55 (54,5)
Fehlend	-

Merkmal	Chemotherapie-naïve Patienten (N=101)
Stadium zur Baseline nach Einteilung des AJCC einschließlich TNM-Einteilung, n (%)	
Stadium 0	0 (0,0)
Stadium I	0 (0,0)
Stadium IIA	0 (0,0)
Stadium IIB	0 (0,0)
Stadium III	2 (2,0)
Stadium IIIA	2 (2,0)
Stadium IIIB	6 (5,9)
Stadium IV	91 (90,1)
Unbekannt	0 (0,0)
Tumorstadium zur Baseline, n (%)	
TX	33 (32,7)
T0	23 (22,8)
Tis	1 (1,0)
T1	17 (16,8)
T2	13 (12,9)
T3	9 (8,9)
T4	5 (5,0)
Unbekannt	0 (0,0)
Lymphknotenstatus zur Baseline nach klinischer Einteilung, n (%)	
NX	7 (6,9)
N0	5 (5,0)
N1	42 (41,6)
N2	8 (7,9)
N3	7 (6,9)
Unbekannt	1 (1,0)
Fehlend	31 (30,7)
Lymphknotenstatus zur Baseline nach klinisch-pathologischer Einteilung, n (%)	
pNX	5 (5,0)
pN0	6 (5,9)
pN1	19 (18,8)
pN1a (sn)	1 (1,0)
pN1a	2 (2,0)
pN1b	18 (17,8)
pN2	2 (2,0)

Merkmal	Chemotherapie-naïve Patienten (N=101)
pN3	7 (6,9)
Unbekannt	11 (10,9)
Fehlend	30 (29,7)
ECOG-Status, n (%)	
0	74 (73,3)
1	27 (26,7)
2	0 (0,0)
Lokalisation der Erkrankung, n (%)	
Aszites	0 (0,0)
Knochen	12 (11,9)
Brust	1 (1,0)
ZNS	0 (0,0)
Dickdarm	0 (0,0)
Leber	9 (8,9)
Lunge	9 (8,9)
Lymphknoten	82 (81,2)
Bauchspeicheldrüse	4 (4,0)
Pleuraerguss	2 (2,0)
Rektum	0 (0,0)
Haut oder Subkutangewebe	33 (32,7)
Sonstige	34 (33,7)
HIV-Status, n (%)	
Positiv	1 (1,0)
Negativ	100 (99,0)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)	
Ja	9 (8,9)
Nein	92 (91,1)
MCPyV-Status durch ein Zentrallabor erhoben, n (%)	
Positiv	73 (72,3)
Negativ	20 (19,8)
Nicht eindeutig	3 (3,0)
Nicht bewertbar	1 (1,0)
Fehlend	4 (4,0)
Zentral bestätigte Diagnose des MCC, n (%)	
Ja	92 (91,1)

Merkmal	Chemotherapie-naïve Patienten (N=101)
Nein	1 (1,0)
Nicht eindeutig	3 (3,0)
Nicht bewertbar	1 (1,0)
Fehlend	4 (4,0)
Viszerale Metastasen zur Baseline, n (%)	
Vorhanden	32 (31,7)
Nicht vorhanden	69 (68,3)
Nicht berichtet	0 (0,0)
a: Der Body-Mass-Index wurde wie folgt berechnet: $BMI (kg/m^2) = [Gewicht (kg)] / [Körpergröße (m)]^2$ Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

Anti-Krebs-Folgetherapien	Chemotherapie-naïve Patienten (N=101)
Patienten mit einer beliebigen anti-Krebs-Therapie nach Behandlung mit der Studienmedikation, n (%)	16 (15,8)
Avelumab	5 (5,0)
Capecitabin	1 (1,0)
Carboplatin	7 (6,9)
Cisplatin	2 (2,0)
Dactinomycin	1 (1,0)
Etoposid	8 (7,9)
Investigatives Arzneimittel	2 (2,0)
Melphalan	1 (1,0)
Octreotid-Acetate	1 (1,0)
Paclitaxel	1 (1,0)
Pembrolizumab	1 (1,0)
Radiotherapie	5 (5,0)
Temozolomid	2 (2,0)
Topotecan	1 (1,0)
Quelle: (29)	

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der ersten anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – Safety Evaluable Population (PODIUM-201)

Anti-Krebs-Folgetherapien	Chemotherapie-naive Patienten (N=101)
Avelumab	2 (2,0)
Capecitabin	1 (1,0)
Carboplatin	6 (5,9)
Cisplatin	1 (1,0)
Pembrolizumab	1 (1,0)
Radiotherapie	5 (5,0)
Quelle: (29)	

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie PODIUM-201

Die Studie PODIUM-201 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab wurde als multizentrische, einarmige, offene Studie bei Patienten mit metastasiertem MCC konzipiert (2). Zudem wurden im Rahmen des Amendments 1 auch Patienten mit rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC in die Studie aufgenommen (10). In die Studie PODIUM-201 wurden zusammenfassend somit erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC eingeschlossen, das nicht für eine kurative

Operation oder Strahlentherapie geeignet ist und die zuvor keine andere Immuntherapie erhalten hatten. Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit von Retifanlimab hinsichtlich der ORR.

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie PODIUM-201 wurde in insgesamt 34 Studienzentren verteilt über Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika und Tschechien durchgeführt (Tabelle 4-36).

Studienphasen

Die Studie gliederte sich in drei Phasen: Eine 28-tägige Screening-Phase, eine Behandlungsphase von bis zu zwei Jahren sowie einer Follow-Up-Phase. Der Follow-Up Zeitraum endete entweder 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments oder zu Beginn einer nachfolgenden Therapielinie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Nachuntersuchung zur Sicherheit fand etwa 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments statt. UE, die nach Beginn einer neuen Krebsbehandlung auftraten, wurden nicht als UE erfasst. Patienten, die die Studienmedikation ohne Krankheitsprogression abbrachen, traten in die Nachbeobachtungsphase ein und wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Beginn einer neuen Krebsbehandlung, dem Widerruf der Einwilligung, dem Verlust der Nachbeobachtung, dem Ende der Studie oder dem Tod weiterhin beobachtet.

Patienten, die seit mindestens 6 Monaten behandelt wurden und ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (engl. complete response, CR) erreicht hatten, konnten Retifanlimab absetzen. Alternativ konnte die Studienbehandlung nach Bestätigung des CR nach Ermessen des Prüfarztes fortgesetzt werden, wenn dieser einen zusätzlichen Nutzen für Patienten erwartete. Die Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt erfolgte gemäß RECIST v1.1 (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Zeitraum und Datenschnitte

Es wurde eine vorläufige Analyse zur Bewertung der Wirksamkeit von Retifanlimab anhand von etwa 20 Chemotherapie-naiven Patienten durchgeführt, nachdem ein Ansprechen gemäß RECIST v1.1 festgestellt wurde. Das primäre Ziel dieser Analyse war es, eine unnötige Exposition der Patienten gegenüber Retifanlimab im Fall einer Unwirksamkeit zu minimieren oder zu vermeiden. Diese Wirksamkeitsüberprüfung war erfolgreich und die Studie wurde wie geplant fortgesetzt.

Die im Protokoll festgelegte primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit einem Einschlussstichtag am 15. Oktober 2020 durchgeführt, um mindestens 60 Chemotherapie-naive Patienten nach Bestätigung des Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zu beobachten. Die Ergebnisse der Analyse, deren Datenschnitt der 21. Januar 2022 war, sind im Studienbericht vom 24. Juni 2022 enthalten.

Nach dem ersten Datenschnitt wurden weitere Chemotherapie-naive Patienten aufgenommen, um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen. Der Studienbericht vom 14. August 2023 enthält die Ergebnisse dieser Analyse auf Basis des klinischen Datenschnitts vom 10. März 2023 für alle 101 Chemotherapie-naiven Patienten.

Die Studie wurde am 01. Juli 2024 abgeschlossen, wobei die letzte Studienvisite am 27. Juni 2024 durchgeführt wurde. Die zugehörigen Daten sind im Studienbericht vom 14. Februar 2025 enthalten und stellen die Grundlage der im Nutzendossier dargestellten Daten dar.

Analysepopulationen

Die Analysepopulationen sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.

Einschlusskriterien

Für die Aufnahme in die Studie mussten Patienten sämtliche vordefinierten Einschlusskriterien erfüllen. Das Mindestalter betrug 18 Jahre, wobei länderspezifische Regelungen berücksichtigt wurden. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit Diagnose eines MCC mit Fernmetastasen oder rezidivierender, fortgeschrittener, lokal-regionaler Erkrankung, die inoperabel oder nicht für eine Strahlentherapie geeignet war. Eine ausführliche Auflistung der Einschlusskriterien der Studie POD1UM-201 ist dem Studienprotokoll zu entnehmen (10).

Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die zuvor eine systemische Therapie für MCC (einschließlich Chemotherapie oder PD-1/PD-L1/2-Inhibitoren) erhalten hatten, kürzlich andere onkologische Medikamente erhielten oder an klinischen Studien teilgenommen hatten, nicht vollständig von Nebenwirkungen oder chirurgischen Komplikationen erholt waren, kürzlich eine Strahlentherapie erhielten, aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS-Metastasen) oder karzinomatöse Meningitis aufwiesen (Ausnahme: stabile, behandelte Hirnmetastasen unter strengen Bedingungen) oder eine zusätzliche fortgeschrittene Malignität bzw. eine Krebsanamnese innerhalb der letzten 3 Jahre hatten, mit wenigen definierten Ausnahmen für geheilte oder indolente Tumore. Eine ausführliche Auflistung der Ausschlusskriterien der Studie POD1UM-201 ist dem Studienprotokoll zu entnehmen (10).

Intervention

Behandlung mit Retifanlimab

In der Studie POD1UM-201 wurde Retifanlimab in einer Dosierung von 500 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten ($\pm$ 15 Minuten) verabreicht. Da die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen unter der Behandlung mit Retifanlimab gering ist, wurde eine prophylaktische Vorbehandlung nur für Patienten empfohlen, die zuvor klinisch signifikante Reaktionen auf Proteinprodukte gezeigt hatten.

Die Adhärenz wurde vom Sponsor auf Basis der vom Studienpersonal dokumentierten Infusionsprotokolle ermittelt und durch den Sponsor bzw. dessen Beauftragte überwacht.

Unterbrechungen der Verabreichung von Retifanlimab waren gemäß Studienprotokoll zulässig, wenn infusionsbedingte Reaktionen oder immunvermittelte UE auftraten.

Dosisreduktionen oder andere Anpassungen von Retifanlimab zur Behandlung individueller Toxizitäten waren nicht erlaubt. Zur Toxizitätskontrolle konnte die Gabe von Retifanlimab um bis zu zwölf Wochen ausgesetzt werden. Musste Retifanlimab aufgrund nicht tolerierbarer Toxizität dauerhaft abgesetzt werden, war der Patient aus der aktiven Behandlung zu entlassen und in die Nachbeobachtungsphase der Studie zu überführen. Vor Beginn jedes Behandlungszyklus mussten immunbedingte Toxizitäten auf Grad ≤ 1 reduziert werden. Zudem mussten alle nicht immunbedingten Toxizitäten auf Grad ≤ 1 oder den Baseline-Wert zurückgehen, bevor Retifanlimab erneut verabreicht wurde. Waren diese Kriterien nicht erfüllt, konnte die Infusion von Retifanlimab um bis zu zwölf Wochen verzögert werden, um auffällige Laborwerte oder UE abklingen zu lassen. Wurden die Kriterien innerhalb dieses Zeitraums nicht erfüllt, war der Patient aus dem aktiven Behandlungsteil der Studie auszuschließen. Trat eine inakzeptable Toxizität auf, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht wurde, sollte die Therapie mit Retifanlimab abgebrochen werden.

Supportive Maßnahmen

Die Einnahme von Begleitmedikationen war während des gesamten Studienzeitraums erlaubt. Alle Begleitmedikationen und -behandlungen, einschließlich rezeptfreier und verschreibungspflichtiger Arzneimittel, Vitamine, Impfstoffe und pflanzlicher Präparate, sowie medizinische Maßnahmen wurden im elektronisches Fallberichtformular eCRF dokumentiert. Erfasst wurden alle entsprechenden Maßnahmen ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Änderungen, Ergänzungen oder Absetzungen dieser Medikation wurden ebenfalls erfasst. Begleitmedikationen zur Behandlung SUE wurden unabhängig vom Zeitpunkt ihrer Verabreichung dokumentiert. Auch Maßnahmen zur Behandlung medizinischer Zustände während der Studie wurden im eCRF festgehalten. Bei Unklarheiten zu Begleit- oder Vorbehandlungen wurde der medizinische Monitor konsultiert.

Insgesamt handelt es sich bei den in der Studie PODIUM-201 angewendeten Begleitmedikationen um, insbesondere bei älteren Patienten (das MCC ist ein Tumor des höheren Alters), in Deutschland üblicherweise angewendete Arzneimittel. Dazu zählen beispielsweise Schmerzmittel wie Paracetamol, Blutdruck senkende Mittel (z. B. Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten (ARB), Dihydropyridin-Derivate oder Beta-Adrenozeptorantagonisten), Medikamente, welche die Säureproduktion im Magen hemmen (z. B. Protonenpumpenhemmer), Thrombozytenaggregationshemmer sowie Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels (z. B. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG)-CoA-Reduktasehemmer). Auch Impfstoffe waren erlaubt und wurden angewendet.

Patientenrelevante Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

Patientencharakteristika der Studie PODIUM-201

Die Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie PODIUM-201 umfasst sowohl demografische als auch krankheitsbezogene Charakteristika. Die Studie umfasste 107 Patienten, von denen im vorliegenden Dossier die Population der 101 Chemotherapie-naiven Patienten berücksichtigt wurde, die dem Anwendungsgebiet nach Produktinformation entsprechen (1).

Charakteristika zur Baseline***Demografische Charakteristika zur Baseline***

Das mittlere Alter der Chemotherapie-naiven Patienten lag bei 71,1 Jahren, wobei 76,2 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (67,3 %) und weiß/kaukasisch (77,2 %). Das mittlere Körpergewicht der Patienten betrug 83,15 kg, der mittlere Body-Mass-Index (BMI) 28,87 kg/m². Die Patienten stammten überwiegend aus Europa (78,2 %). Alle weiteren Baseline-Charakteristika zur Demographie sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline

Mit 90,1 % der Patienten hatte die Mehrheit nach Einteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ein Stadium IV MCC. Die Stadieneinteilung nach AJCC erfolgte zur Baseline bei 45,5 % der Patienten klinisch und bei 54,5 % der Patienten klinisch-pathologisch. Generell waren die häufigsten Tumorstadien zur Baseline TX bei 32,7 % der Patienten und T0 bei 22,8 % der Patienten. Der häufigste Lymphknotenstatus nach klinischer Einteilung war zur Baseline bei 41,6 % der Patienten N1, bei 31,7 % der Patienten unbekannt oder fehlend. Zur Baseline wiesen 52,5 % der Patienten nach klinischer Einteilung einen Metastasierungsstatus $\geq M1$ auf und bei 43,6 % der Patienten nicht dokumentiert oder fehlend. Viszerale Metastasen lagen zur Baseline bei 31,7 % der Patienten vor und Lebermetastasen zu Studienbeginn bei 8,9 % der Patienten.

Die Diagnose des MCC war bei 91,1 % der Patienten zentral bestätigt. Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose betrug 10,85 Monate. Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status war bei 73,3 % der Patienten 0. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-positiv war 1 (1,0 %) Patient. Ein positiver Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV)-Status lag bei 72,3 % der Patienten und ein PD-L1-Status ≥ 1 % bei 82,2 % der Patienten vor. Alle weiteren krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation***Alle anti-Krebs-Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation***

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten insgesamt 16 Patienten (15,8 %) mindestens eine anti-Krebs-Folgetherapie (Tabelle 4-39). Am häufigsten wurde dabei Etoposid bei 8 Patienten (7,9 %), Carboplatin bei 7 Patienten (6,9 %) sowie bei 5 Patienten (5,0 %) Avelumab verordnet. Darüber hinaus erhielten ebenfalls 5 Patienten (5,0 %) eine Radiochemotherapie. Alle weiteren Therapien wurden bei ein bis zwei Patienten angewandt.

Erste anti-Krebs-Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Die häufigste erste anti-Krebs-Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation war Carboplatin, welches bei 6 Patienten (5,9 %) verordnet wurde (Tabelle 4-40). Darüber hinaus erhielten 5 Patienten (5,0 %) eine Radiotherapie und 2 Patienten (2,0 %) Avelumab. Die weiteren Therapien mit Capecitabin, Cisplatin und Pembrolizumab wurden jeweils bei 1 Patienten (1,0 %) angewandt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das MCC ist eine seltene, hochmaligne Tumorerkrankung, die typischerweise im höheren Lebensalter auftritt. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei etwa 71 Jahren (3). Diese demografische Charakteristik spiegelt sich in der Studienpopulation der Zulassungsstudie PODIUM-201 wider, in der rund 80 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren (2). Auch die Geschlechterverteilung (ca. zwei Drittel männlich) entspricht der epidemiologischen Realität in der deutschen Zielpopulation, also Patienten mit metastasiertem oder mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.

Auch hinsichtlich der tumorspezifischen Merkmale ist eine hohe Übereinstimmung mit der deutschen Zielpopulation gegeben. In Deutschland liegt der Anteil MCPyV-positiver Tumoren bei ca. 80 %, während etwa 20 % MCPyV-negativ sind (siehe Modul 3). Diese Verteilung wird durch die Daten aus PODIUM-201 (72,3 % MCPyV-positiv, 19,8 % MCPyV-negativ) weitgehend bestätigt.

Ein erheblicher Anteil der Patienten in der Studie PODIUM-201 (78,2 %) stammte aus europäischen Ländern. Da die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen MCC inhaltlich mit den europäischen Leitlinien übereinstimmt, wurden die Patienten der Studie überwiegend gemäß des deutschen therapeutischen Standards behandelt. Somit ist von einer hohen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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			
POD1UM-201 (Retifanlimab)	nein	nein	nein	nein	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-41 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-42: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	POD1UM-201 Retifanlimab
Mortalität	Gesamtüberleben	Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECISTS 1.1	Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (ICR)	X2
		Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch den Prüfarzt	X2
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	XE
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FACT-M	XE
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse		X2
X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11)			

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Erhebung Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Das Sterbedatum sollte anhand des Totenscheins, des Überlebens-Follow-Up und des eCRF zum Status der Testperson ermittelt werden. Der Eintritt in das Überlebens-Follow-Up erfolgte, sobald ein Patient die letzte Dosis der Studienmedikation erhalten hatte, eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder eine neue Krebstherapie begonnen wurde. Die Nachverfolgung endete mit dem Tod des Patienten, dem Widerruf der Einwilligung, Patienten, die Lost-To-Follow-Up waren oder dem Studienende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Für Patienten in der Überlebens-Follow-Up-Phase, wurden alle 12 Wochen ($\pm$ 14 Tage) Daten zum Gesamtüberleben über das eCRF erfasst. Analysepopulation Die Analyse erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) auf Basis der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Zensierung Patienten, die Lost-To-Follow Up waren oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. Darstellung Es wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit dem Ereignis Tod dargestellt. Zusätzlich wurde das mediane Gesamtüberleben in Monaten angegeben, einschließlich des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI). Statistische Analyse Die statistische Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. Das 95 %-KI für das mediane Gesamtüberleben wurde gemäß der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Die Umrechnung von Tagen in Monate erfolgte durch Division der Anzahl der Tage durch den Faktor 30,4375. Datenschnitt 01. Juli 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11)	

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.

Es handelt sich bei der Studie PODIUM-201 um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine selektive Ergebnisdarstellung oder anderweitige verzerrende Einflüsse auf die Berichterstattung vor. Die Ergebnisse werden für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante und in den Studiendokumenten präspezifizierte Population der Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) durchgeführt. Diese basiert auf der Safety Evaluable Population, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und wurden hinsichtlich der Mortalität berücksichtigt, weshalb das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip erfüllt ist.

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven klinischen Endpunkt dar, der im Gegensatz zu subjektiven Parametern keiner Beurteilung durch Untersucher oder Patienten unterliegt. Daher ist auch in einarmigen Studien das Verzerrungspotential auf Endpunktebene des Gesamtüberlebens als gering einzustufen, da der Eintritt des Ereignisses Tod eindeutig und unabhängig vom Studiendesign erfasst wird. Die Gefahr systematischer Verzerrungen ist daher im Vergleich zu anderen Endpunkten wie z. B. patientenberichteten Ergebnissen nicht vorhanden.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene somit als gering einzuschätzen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit Ereignis, n (%)	
Tod	39 (38,6)
Zensiert	62 (61,4)
Median (Monate) ^a [95 %-KI] ^c	n.b. [45,24; n.b.]

a: Das mediane Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die KI für das mediane Gesamtüberleben wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

In der Studie POD1UM-201 verstarben 39 Patienten (38,6 %) der Chemotherapie-naiven Patienten und 62 Patienten (61,4 %) wurden zensiert. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter der Behandlung mit Retifanlimab bis zum finalen Datenschnitt nicht erreicht (95 %-KI = [45,24; n.b.]) (Tabelle 4-44 und Abbildung 4-4; siehe Anhang 4-G für den Anteil zensierter Patienten der Safety Evaluable Population).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

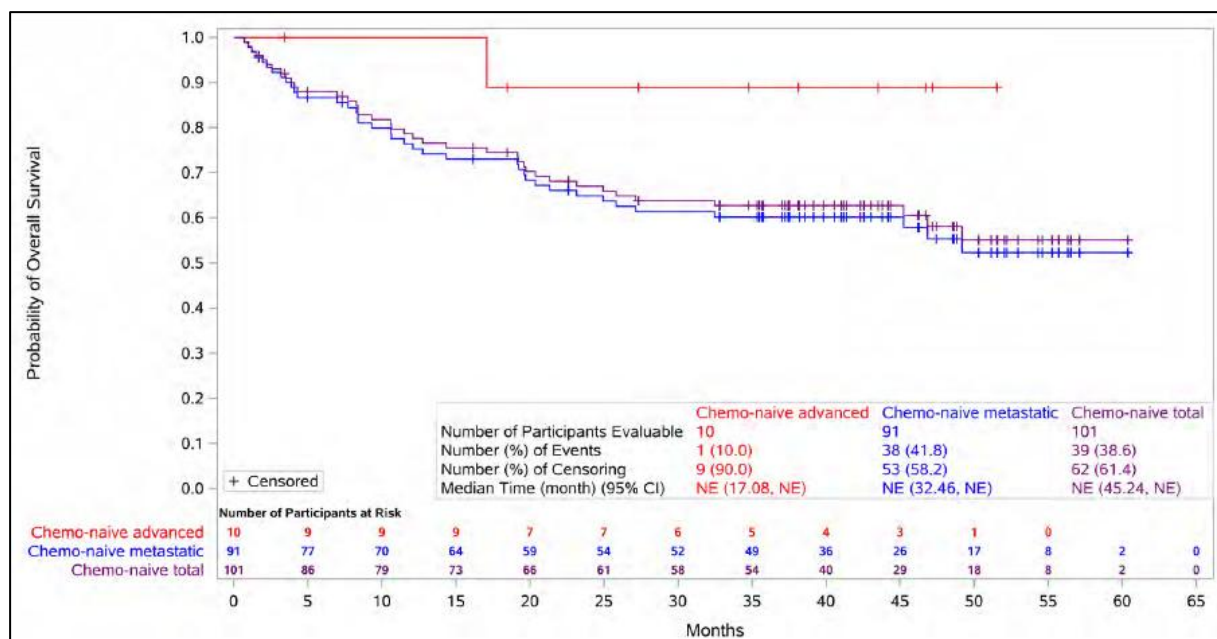


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Chemotherapie-naive Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Erhebung In der Studie POD1UM-201 wurde das progressionsfreie Überleben PFS definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Operationalisiert wurde das PFS als • PFS erhoben durch ein ICR und • PFS erhoben durch den Prüfarzt. Grundlage für die Bewertung stellten die mithilfe bildgebender Verfahren (z. B. CT oder MRT) zu Studienbeginn definierten Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen sowie das Auftreten neuer Zielläsionen dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Analysepopulationen Die Analyse erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) auf Basis der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Zensierung Wenn bei den Patienten vor dem Datenschnitt oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie kein Tod oder eine Krankheitsprogression beobachtet wurde, sollten die Patienten der Leitlinien der FDA für die Industrie „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ (2007), bei ihrer letzten adäquaten Tumoruntersuchung vor dem Datenschnitt oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie zensiert werden. Darstellung Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit dem Ereignis Progression oder Tod dargestellt. Zusätzlich wird das mediane PFS in Monaten angegeben, einschließlich des zugehörigen 95 %-KIs. Statistische Analyse Das mediane PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das KI für das mediane PFS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Die Umrechnung von Tagen in Monate erfolgte durch Division der Anzahl der Tage durch den Faktor 30,4375. Datenschnitt 01. Juli 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11)	

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.

Es handelt sich bei der Studie POD1UM-201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine selektive Ergebnisdarstellung oder anderweitige verzerrende Einflüsse auf die Berichterstattung vor. Die Ergebnisse werden für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante und in den Studiendokumenten präspezifizierte Population der Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) durchgeführt. Diese basiert auf der Safety Evaluable Population, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, weshalb das ITT-Prinzip erfüllt ist.

Durch die Bewertung durch das ICR wurde die Robustheit der Ergebnisse sichergestellt. Zusätzlich zu der Bewertung durch das ICR wurde der Endpunkt durch den Prüfarzt bewertet, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen ist.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
Patienten mit Ereignis, n (%)	
Gesamt	55 (54,5)
Krankheitsprogression	46 (45,5)
Tod	9 (8,9)
Zensiert	46 (45,5)
Median (Monate) ^a [95 %-KI]	16,03 [9,03; 32,23]
a: Das mediane PFS wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das KI für das mediane PFS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (1. Juli 2024) zeigten 55 Patienten (54,5 %) nach Bewertung durch das ICR eine Krankheitsprogression oder verstarben (Tabelle 4-46 und Abbildung 4-5; siehe Anhang 4-G für den Anteil zensierter Patienten der Safety Evaluable Population). Das mediane PFS betrug 16,03 Monate (95 %-KI = [9,03; 32,23]). In der Sensitivitätsanalyse (Bewertung durch Prüfarzt) zeigten 58 Patienten (57,4 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, das mediane PFS betrug 14,36 Monate (95 %-KI = [7,39; 31,18]) und bestätigt so die Bewertung durch das ICR (siehe Anhang 4-G).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

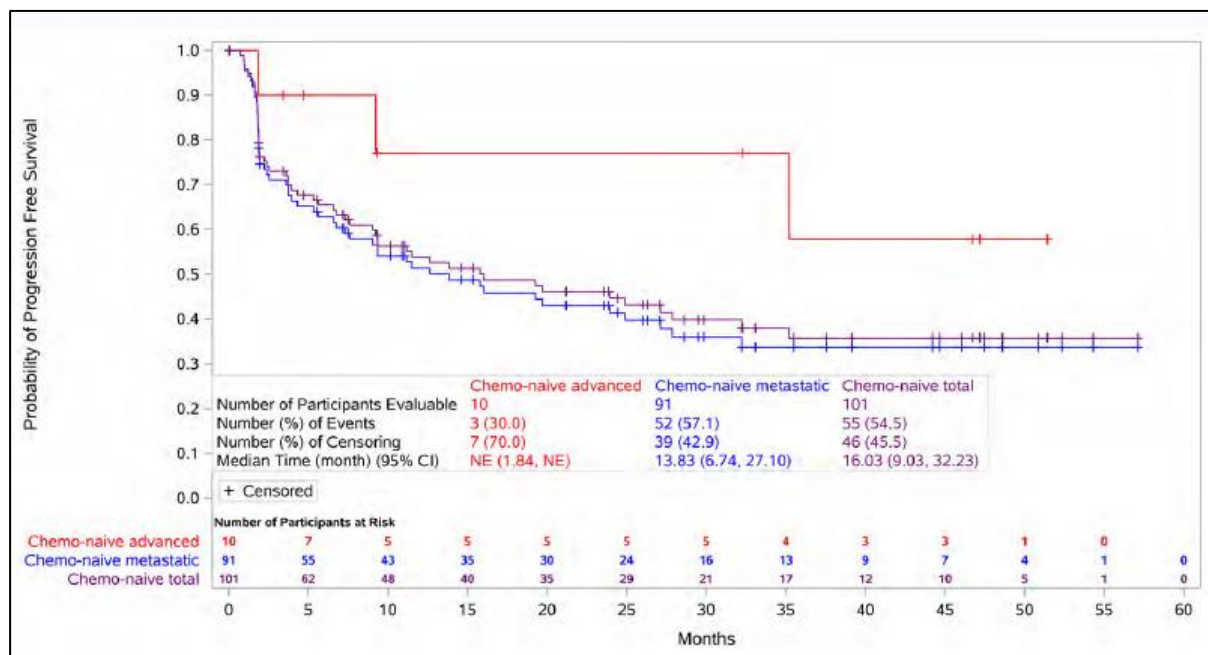


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab, erhoben durch das ICR – Chemotherapie-naïve Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Erhebung In der Studie POD1UM-201 wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand der VAS des Erhebungsinstrumentes EQ-5D erhoben. Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein generisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Patienten wurden zu den Studienvisiten gebeten, ihren derzeitigen Gesundheitszustand auf einer vertikal ausgerichteten 20 cm langen Skala einzutragen. Die Skala reichte von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand). Die Erhebung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS erfolgte jeweils an Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und zum Studienende. Analysepopulation Die Analyse erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) auf Basis der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Darstellung Es werden die absoluten EQ-5D VAS-Skalenwerte deskriptiv zu den jeweiligen Studienvisiten dargestellt. Zudem wird die Veränderung der Werte zu den definierten Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline dargestellt. Außerdem wird die Anzahl (n) der beantworteten Fragebögen (Rücklaufquoten) dargestellt. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite. Statistische Analyse Baseline ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments. Aufgrund der hohen Anzahl der fehlenden Werte über den gesamten Studienzeitraum und der daraus resultierenden Verzerrung werden die Ergebnisse der Studie POD1UM-201 lediglich deskriptiv dargestellt. Datenschnitt 01. Juli 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11, 16)	

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.

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS erfolgte unverblindet. Das Instrument gilt als etabliert, reliabel und valide zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt das Verzerrungspotenzial mit steigendem Anteil fehlender Werte. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren, das heißt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (30).

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit und fehlenden Verblindung ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
EQ-5D VAS (0-100 Punkte)	
Baseline	
n	90
Mittel (SD)	72,3 (20,82)
Median (Min; Max)	79 (5; 100)
Ende der Behandlung	
n	65
Mittel (SD)	66,6 (24,37)
Median (Min; Max)	70 (18; 100)
Veränderung relativ zur Baseline zum Ende der Behandlung	
n	60
Mittel (SD)	-10 (24,29)

	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
EQ-5D VAS (0-100 Punkte)	
Median (Min; Max)	-2,5 (-62; 56)
Prozentuale Veränderung zur Baseline zum Ende der Behandlung	
n	60
Mittel (SD)	-8,3 (40,97)
Median (Min; Max)	-3,5 (-77,5; 193,1)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Zur Baseline lag der mittlere Skalenwert der EQ-5D VAS bei 72,3 Skalenpunkten (SD = 20,82). Zum Ende der Behandlung lag der Mittelwert bei den Chemotherapie-naïven Patienten bei 66,6 Skalenpunkten (SD = 24,37) (Tabelle 4-48). Dies entspricht einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -10 Skalenpunkten (SD = 24,29).

Die Daten zum Gesundheitszustand auf Basis der EQ-5D VAS zeigen über den Studienverlauf keine deutliche Veränderung an (Abbildung 4-6). Aufgrund der geringen Rücklaufquoten sind die Daten in Anhang 4-G vollständig dargestellt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

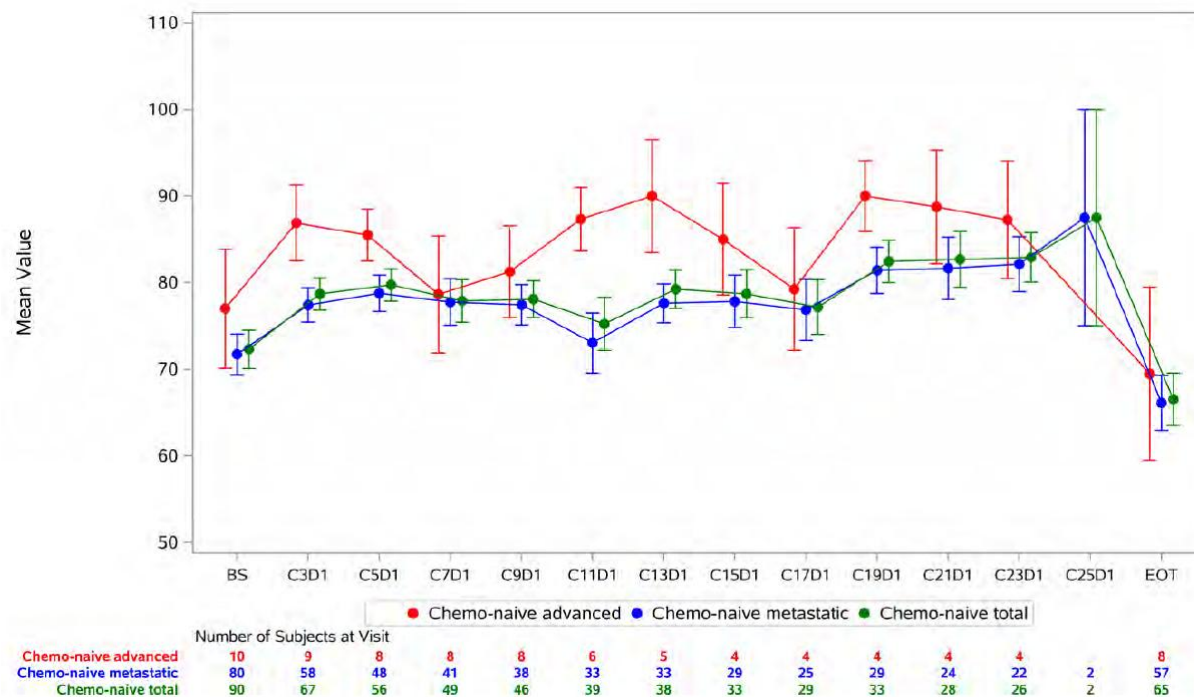


Abbildung 4-6: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Chemotherapie-naïve Patienten der Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

Studie	Operationalisierung
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Erhebung Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie POD1UM-201 erhoben anhand des FACT-M. Der Fragebogen umfasst generische Abschnitte zum allgemeinen Wohlbefinden der Patienten sowie spezifische Fragen zu Melanomen. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus dem FACT-G Gesamtscore und den Melanom-spezifischen Subskalen (siehe auch Appendix B des statistischen Analyseplans). Der generische FACT-G Gesamtscore beinhaltet vier Subskalen: Körperliches Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte), soziales und familiäres Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte), emotionales Wohlbefinden (6 Items; 0-24 Punkte) und funktionales Wohlbefinden (7 Items; 0-28 Punkte). Das ergänzende Modul, das spezifisch auf die Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Melanom ausgelegt ist, umfasst die Melanom-Subskala (16 Items; 0-64 Punkte) und die Melanom-Operationsskala (8 Items; 0-32 Punkte). Beide Skalen erfassen Symptome wie Schmerzen, Kurzatmigkeit, Krämpfe, Schwellungen/Lymphödeme sowie den Umgang mit krankheitsspezifischen Beschwerden wie Schmerzen an der Stelle des Melanoms/ der Operationsstelle. Zudem wird berücksichtigt, inwieweit diese krankheitsspezifischen Symptome den Alltag und das soziale Leben der Patienten beeinflussen. Die folgenden Scores werden im Dossier dargestellt: Der Gesamtscore (43 Items; 0-172 Punkte) des FACT-M, welcher aus der Summe aller Subskalen ohne Berücksichtigung der Melanom-Operationsskala gebildet wird, der FACT-G-Score (27 Items; 0-108 Punkte), welcher die Summe aller FACT-G-Skalen darstellt und der FACT-M Trial Outcome Index (30 Items; 0-120 Punkte), der aus der Summe der Subskalen körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und der Melanom-Subskala gebildet wird. Zusätzlich zu den etablierten Subskalen wurden zwei weitere, für das MCC spezifische Subskalen erhoben: Die Subskalen körperliche Funktion (6 Items; 0-24 Punkte), psychologischer Impact (6 Items; 0-24 Punkte) und der aus den beiden Subskalen zusammengesetzte FACT-M MCC Summenscore (12 Items 0-48 Punkte). Die Erhebung der Lebensqualität anhand des FACT-M erfolgte jeweils an Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und zum Studienende. Analysepopulation Die Analyse erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) auf Basis der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Darstellung Es werden die absoluten Skalenwerte deskriptiv zu den jeweiligen Studienvisiten dargestellt. Zudem wird die Veränderung der Werte zu den definierten Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline dargestellt. Außerdem wird die Anzahl (n) der beantworteten Fragebögen (Rücklaufquoten) dargestellt. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite. Statistische Analyse

Studie	Operationalisierung
	Baseline war definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität. Aufgrund der hohen Anzahl der fehlenden Werte über den gesamten Studienzeitraum und der daraus resultierenden Verzerrung werden die Ergebnisse der Studie POD1UM-201 lediglich deskriptiv dargestellt. Datenschnitt 01. Juli 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11, 31)	

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.

Die Erhebung der Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-M erfolgte unverblindet. Das Instrument gilt als etabliert, reliabel und valide zur Erfassung der Lebensqualität. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt das Verzerrungspotenzial mit steigendem Anteil fehlender Werte. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren, das heißt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (30).

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit und fehlenden Verblindung ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie POD1UM-201 mithilfe der Symptomskalen des FACT-M erhoben. Die vollständigen Ergebnisse der jeweiligen Symptomskalen mit allen Erhebungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgebildet.

Insgesamt zeigten sich anhand des Gesamtscores sowie der verschiedenen Subskalen des FACT-M über den Verlauf der Studie POD1UM-201 unter der Behandlung mit Retifanlimab

nur geringe Veränderungen der Lebensqualität im Vergleich zur Baseline. Die Lebensqualität der Patienten war somit weitgehend unverändert.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
POD1UM-201 (Retifanlimab)	Erhebung In der Studie POD1UM-201 wurden UE ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die Patienten bis mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation überwacht, oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie überwacht, je nachdem, was zuerst auftritt. Bereits zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung bestehende Erkrankungen sollten im eCRF erfasst werden. UE, die nach der Einwilligung nach Aufklärung auftreten oder sich verschlimmern, sollten unabhängig von der Annahme eines Kausalzusammenhangs mit der/den Studienbehandlung(en) im Formular für UE im eCRF erfasst werden. Ein UE galt als behandlungsbedingt, wenn es erstmals nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftrat oder sich einen bereits bestehenden Krankheitszustand verschlechterte, und zwar innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Der Prüfarzt und das qualifizierte Personal waren verantwortlich für die Identifikation, Dokumentation und Aufzeichnung von Ereignissen, die der Definition eines UE oder SUE entsprachen. Darüber hinaus oblag ihnen die Nachverfolgung aller SUE, die als im Zusammenhang mit der Chemotherapie und/oder Retifanlimab oder Placebo stehend angesehen wurden oder die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Alle SUE wurden innerhalb von 24 Stunden aufgezeichnet und dem Sponsor oder einer von ihm benannten Person gemeldet. Alle gemeldeten UE wurden bei nachfolgenden Visiten/Kontakten vom Prüfarzt proaktiv verfolgt. Alle SUE, unabhängig von ihrem Schweregrad, wurden bis zur Lösung, Stabilisierung, anderweitigen Erklärung des Ereignisses oder bis zum Ausscheiden des Patienten aus dem Follow-Up weiterverfolgt. Der Schweregrad von UE wurde gemäß CTCAE Version 5.0 bestimmt. Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis (Erkrankung, Symptom oder abnormaler Laborbefund), das zeitlich mit der Anwendung der Studienbehandlung im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde. Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis: • Mit Todesfolge. • Das lebensbedrohlich ist. • Das einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert. • Das zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt. • Das eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler darstellt. • Ein Ereignis, das möglicherweise nicht zum Tod führte, nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder keine Krankenhausbehandlung erforderte, aber dennoch als schwerwiegend angesehen wurde, wenn es nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährden konnte und möglicherweise medizinische oder chirurgische Maßnahmen erforderte, um eines der in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Studie	Operationalisierung
	Analysepopulation Die Analyse erfolgte für Chemotherapie-naiven Patienten (N = 101) auf Basis der Safety Evaluable Population. Diese Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Darstellung Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Es werden die Gesamtraten der UE sowie die Auswertung nach SOC und PT verwandte Ereignisse und Ereignisse des Grades III oder höher tabellarisch aufgeführt. Es werden folgende Operationalisierungen der UE dargestellt: • UE (unabhängig vom Schweregrad) • Schwere UE • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE Datenschnitt 01. Juli 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 10, 11)	

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.

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie Studien PODIUM-201 anhand objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Ergebnisse werden für die für das hier vorliegende Anwendungsgebiet und in den Studiendokumenten präspezifizierte ITT-Population der Chemotherapie-naiven Patienten dargestellt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene somit als gering einzuschätzen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
UE	92 (91,1)
SUE	26 (25,7)
UE mit Todesfolge	4 (4,0)
UE (CTCAE ≥ 3)	32 (31,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	21 (20,8)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

In der Studie zeigten insgesamt 92 Patienten (91,1 %) UE. SUE wurden bei 26 Patienten (25,7 %) verzeichnet (Tabelle 4-51). UE mit Todesfolge wurden bei 4 Patienten (4,0 %) beobachtet, wovon jedoch kein UE nach SOC und PT bei mehr als einem Patienten auftrat (Tabelle 4-55). Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 32 Patienten (31,7 %) auf. Bei 21 Patienten (20,8 %) wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

SOC PT	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
Gesamt	92 (91,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (13,9)
Herzerkrankungen	10 (9,9)
Endokrine Erkrankungen	15 (14,9)
Hypothyreose	8 (7,9)
Augenerkrankungen	9 (8,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (44,6)
Obstipation	12 (11,9)
Diarrhoe	19 (18,8)
Übelkeit	10 (9,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (48,5)
Asthenie	22 (21,8)
Fatigue	10 (9,9)
Pyrexie	11 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (35,6)
COVID-19	14 (13,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (11,9)
Untersuchungen	34 (33,7)
Lipase erhöht	10 (9,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (22,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (41,6)
Arthralgie	17 (16,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (12,9)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (18,8)

SOC PT	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
Psychiatrische Erkrankungen	13 (12,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (9,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (19,8)
Husten	10 (9,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (46,5)
Pruritus	22 (21,8)
Gefäßerkrankungen	15 (14,9)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Insgesamt traten bei 92 Patienten (91,1 %) UE auf (Tabelle 4-52). Dabei waren die am häufigsten betroffenen SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (48,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46,5 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (44,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (35,6 %), Untersuchungen (33,7 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (22,8 %). Alle weiteren SOC traten nur bei weniger als 20 % der Patienten auf.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

SOC PT	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
Gesamt	32 (31,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,9)
Untersuchungen	5 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Insgesamt traten bei 32 Patienten (31,7 %) schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Die häufigsten SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5,9 %), Untersuchungen (5,0 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (5,0 %). Alle anderen Ereignisse nach SOC und PT traten bei weniger als 5 % der Patienten auf (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

SOC PT	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
Patienten mit UE, n (%)	
Gesamt	26 (25,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (5,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Insgesamt traten bei 26 Patienten (25,7 %) SUE auf. Die häufigsten SOC waren dabei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5,9 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,9 %), gefolgt von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5,0 %). Alle anderen Ereignisse nach SOC und PT traten bei weniger als 5 % der Patienten auf (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE mit Todesfolge nach SOC und PT, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

SOC PT	Chemotherapie-naive Patienten (N = 101)
Patienten mit UE mit Todesfolge, n (%)	
Gesamt	4 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,0)
Asthenie	1 (1,0)
Progression der Begleiterkrankung	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,0)
COVID-19	1 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Insgesamt traten bei 4 Patienten (4,0 %) UE mit Todesfolge auf (Tabelle 4-55). Bei 2 Patienten (2,0 %) wurde die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort identifiziert, die mit dem Tod der Patienten assoziiert war. Davon wurde bei 1 Patienten (1,0 %) die PT Asthenie als Ursache für den Tod festgestellt, während bei 1 Patienten (1,0 %) die Progression einer Begleiterkrankung zum Tod führte. Bei dieser Begleiterkrankung handelte es sich um ein Screening-Failure, da der betroffene Patient trotz einer zum Screening bestehenden unbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie in die Studie aufgenommen wurde (Ausschlusskriterium Nr. 6 (2, 10)). Ein Patient (1,0 %) verstarb aufgrund einer Coronavirus-Erkrankung 2019 (engl. coronavirus disease 2019, COVID-19)-Infektion (SOC Infektionen oder parasitäre Erkrankungen). Zudem führte bei einem Patienten ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, die PT akute respiratorische Insuffizienz zum Tod. Bei diesem Patienten bestand ebenfalls der Verdacht auf COVID-19, allerdings lagen dem Prüfarzt nicht ausreichend Informationen bezüglich einer Assoziation des UE mit COVID-19 vor.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retifanlimab – Safety Evaluable Population (POD1UM-201)

SOC PT	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	
Gesamt	21 (20,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)
Lungenerkrankung	1 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,0)
Epidermolysis acuta toxica	1 (1,0)
Untersuchungen	1 (1,0)
Transaminasen erhöht	1 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,0)
Eosinophile Fasciitis	1 (1,0)
Polyarthritits	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,0)
Duktales Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,0)
Demyelinisierende Polyneuropathie	1 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,0)
Asthenie	1 (1,0)
Progression einer Begleiterkrankung	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,0)
Hepatitis	1 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,0)

SOC PT	Chemotherapie-naïve Patienten (N = 101)
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	
COVID-19	1 (1,0)
Pneumonie	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,0)
Lymphadenopathie	1 (1,0)
Herzerkrankungen	1 (1,0)
Vorhofflimmern	1 (1,0)
Endokrine Erkrankung	1 (1,0)
Hypophysitis	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,0)
Kolitis	1 (1,0)
Diarrhö	1 (1,0)
Pankreatitis	1 (1,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Insgesamt kam es bei 21 Patienten (20,8 %) zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE (Tabelle 4-56). Lediglich in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führten bei 3 Patienten (3,0 %) UE zum Therapieabbruch. In weiteren SOC traten bei 2 Patienten (2,0 %) UE auf, die zum Abbruch der Therapie führten: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Alle weiteren dokumentierten SOC wurden jeweils nur bei einem Patienten festgestellt.

Gesamtschau der Ergebnisse für UE

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist, ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares Sicherheitsprofil. Es traten in der Studie POD1UM-201 keine für die Wirkstoffgruppe der PD-(L)1-Inhibitoren unerwarteten UE auf. Zu den häufigsten SOC jeglichen Schweregrades zählten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Tabelle 4-52). Nach SOC und PT traten kaum SUE und schwere UE bei mehr als 5 % der

Patienten auf (Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54). Bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE traten keine SOC und PT bei mehr als 3 % der Patienten auf (Tabelle 4-56). UE mit Todesfolge wurden bei 4 Patienten (4,0 %) beobachtet (Tabelle 4-55).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.2 zu finden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab wurde mithilfe der einarmigen, offenen Phase-II-Studie PODIUM-201 zunächst bei erwachsenen Patienten mit mMCC untersucht (2). Zudem wurden im Rahmen des Amendments 1 auch Patienten mit rezidiviertem, lokal fortgeschrittenem MCC in die Studie aufgenommen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

Bei den in der Studie PODIUM-201 erhobenen Endpunkten handelt es sich um valide und von Zulassungsbehörden wie der EMA und der FDA akzeptierte Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Rahmen der SLR konnten keine RCT identifiziert werden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Daher liegen keine belastbaren Daten vor, die eine Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie POD1UM-201 lässt sich diese nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung heranziehen. Aufgrund der klinischen Relevanz der Ergebnisse erfolgt dennoch eine deskriptive Darstellung der Studienbefunde.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie POD1UM-201 lebten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 61,4 % der eingeschlossenen Patienten. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter der Behandlung mit Retifanlimab bei einer Beobachtungsdauer von 35,7 Monaten (95 %-KI = [0,7; 60,4]) nicht erreicht (95 %-KI = [45,24; n.b.]).

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Retifanlimab für die Zusatznutzenkategorie **Mortalität** ein langanhaltendes Überleben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigten 55 (54,5 %) Patienten nach Bewertung durch das ICR eine Krankheitsprogression oder verstarben. Das mediane PFS betrug 16,03 Monate (95 %-KI = [9,03; 32,23]) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 9,3 Monaten (95 %-KI = [0,0; 57,1]).

Weitere supportive Morbiditätsendpunkte

Die für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS demonstrierten vorteilhaften Ergebnisse unter Therapie mit Retifanlimab wurden durch die Sensitivitätsanalyse nach Prüfarztbewertung und weitere in der Studie erhobene Wirksamkeitsendpunkte wie dem Tumoransprechen bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die mediane DoR wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [22,87; n.b.]). Die ORR betrug 55 (54,5 %; 95 %-KI = [44,2; 64,4]). Die DCR betrug 61 (60,4 %; 95 %-KI = [50,2; 70,0]).

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums aufrechterhalten (Abbildung 4-6). So zeigten die mittleren und medianen EQ-5D VAS-Werte während des Behandlungszeitraums keinen Rückgang.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Retifanlimab für die Zusatznutzenkategorie **Morbidität** ein langanhaltendes PFS sowie eine langanhaltende Ansprechdauer. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten nicht verschlechterte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*PRO: FACT-M*

Die mittleren und medianen Gesamtwerte des FACT-M blieben über den Beobachtungszeitraum hinweg weitgehend stabil. Die Ergebnisse waren für alle Scores vergleichbar.

Insgesamt wurde somit unter der Behandlung mit Retifanlimab die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** der Patienten erhalten.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie zeigten insgesamt 92 Patienten (91,1 %) UE. SUE wurden bei 26 Patienten (25,7 %) verzeichnet. Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 32 Patienten (31,7 %) auf. Bei 21 Patienten (20,8 %) wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

Bei 4 Patienten (4,0 %) traten UE mit Todesfolge auf. Eine Todesursache war Asthenie, eine weitere die Progression einer Begleiterkrankung (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5). Zu den häufigsten SOC jeglichen Schweregrades zählten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Nach SOC und PT traten kaum SUE und schwere UE bei mehr als 5 % der Patienten auf. Bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE traten keine SOC und PT bei mehr als 3 % der Patienten auf.

Es traten in der Studie POD1UM-201 keine für die Wirkstoffgruppe der PD-(L)1-Inhibitoren unerwarteten UE auf. In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares Sicherheitsprofil.

Fazit zum medizinischen Nutzen

Das MCC ist ein seltener, hochgradig aggressiver immunogenetischer Hauttumor mit hohem Metastasierungspotenzial und erheblicher Krankheitslast, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium (3, 4). MCC bleibt im fortgeschrittenen Stadium aufgrund seiner hohen Rezidivrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung eine der herausforderndsten Hautkrebserkrankungen in der klinischen Praxis (5). Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, stand in Deutschland bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung (3, 6, 7).

Zusammenfassend stellt Retifanlimab eine leistungsstarke Therapieoption dar, die im hier vorliegenden Anwendungsgebiet überzeugende Effekte auf das Gesamtüberleben sowie auf das progressionsfreie Überleben zeigt. Die Behandlung führt zu einem langanhaltenden Ansprechen und trägt zur Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Darüber hinaus weist Retifanlimab ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil auf, welches dem erwartbaren Sicherheitsprofil der Gruppe der PD-(L)1-Inhibitoren entspricht. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, steht mit Retifanlimab erstmalig eine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit mMCC stellt Retifanlimab eine wertvolle Erweiterung der verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen dar. Damit adressiert Retifanlimab den bestehenden therapeutischen Bedarf für Patienten mit MCC. Es ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Retifanlimab.

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 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidiertem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist	Nicht quantifizierbar

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das MCC ist ein seltener, immunogenetischer Hauttumor, welcher weniger als 1 % aller bösartiger Hauttumoren ausmacht. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab lediglich eine einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt (POD1UM-201). RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studien lagen nicht vor.

Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Ergebnisse der Studie POD1UM-201 supportiv berichtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab zur Behandlung des MCC darzulegen. Anhand dieser Studienergebnisse wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2025.
3. Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, Eigentler T, Flaig MJ, Gambichler T, et al. *S2k-Leitlinie - Merkelzellkarzinom - Update 2022*. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(3):305–17.
4. Harms PH, K. L.; Moore, P. S.; DeCaprio, J. A.; Nghiem, P.; Wong, M. K. K.; Brownell, I. *The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities*. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):763–76.
5. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Avelumab (D-534)*. 2020.
6. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom))*. 2020.
7. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, et al. *Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. ESMO Open. 2024;9(5):102977.
8. BMJV. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); Zuletzt geändert durch Art. 1 V v.*

- 4.3.2025 I Nr. 75. Abgerufen am 14.08.2025. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
9. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden*. 2009.
 10. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Protocol (Version 8): A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)* 2023.
 11. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Statistical Analysis Plan Amendment 2: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2021.
 12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
 13. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. *Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up*. ESMO Open. 2021;6(6):100290.
 14. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. *First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study*. J Immunother Cancer. 2021;9(7).
 15. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. *First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from part B of the JAVELIN Merkel 200 study*. ESMO Open. 2024;9(5):103461.
 16. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide - How to apply, score, and present results from the EQ-5D-5L*. 2025.
 17. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 936 Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2020.
 18. G-BA. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Avelumab*. 2017.
 19. EuroQol Group. *EQ-5D-5L Valuation: Value sets*. Abgerufen am 28.05.2025. <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/>.
 20. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663–74.
 21. Bharmal M, Fofana F, Barbosa CD, Williams P, Mahnke L, Marrel A, et al. *Psychometric properties of the FACT-M questionnaire in patients with Merkel cell carcinoma*. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):247.
 22. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. *Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale*. J Support Oncol. 2005;3(2):139–45.
 23. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, et al. *Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire*. Cancer. 2008;112(10):2249–57.
 24. G-BA. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni*

- 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025. 2025.
25. Anonymous. *A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)* NCT03599713. 2018.
 26. Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C, Guida M, Gaudy-Marqueste C, Spagnolo F, et al. *Phase II study of retifanlimab in patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (PODIUM-201)*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(8):e012478.
 27. Incyte Corporation. *A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma*. 2018.
 28. Incyte Corporation. *A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma*. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39.
 29. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Zusatzanalysen der Studie PODIUM-201*. 2026.
 30. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023.
 31. Bharmal M, Hunger M, Schlichting M. *Psychometric Properties of EQ-5D-5L Scoring Algorithms for the United Kingdom in Metastatic Merkel Cell Carcinoma*. Value Health. 2019;22(10):1170–7.

Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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

Die Suchprofile unter Anhang 4-A4 haben RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suchprofile unter Anhang 4-A4 haben nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2026	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Carcinoma, Merkel Cell/ or (((Merkel* or merkle*) adj3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or ((skin* or cutaneous*) adj3 (endocrine* or neuroendocrine* or small cell* or trabecular*) adj3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or cutaneous apudoma*).mp.	5311
2	(Retifanlimab* or "aex 1188" or "aex-1188" or aex1188* or "incmga 00012" or "incmga-00012" or incmga00012* or "incmga 0012" or "incmga-0012" or incmga0012* or "mga 012" or "mga-012" or mga012* or zynyz* or "2079108-44-2").mp.	33
3	1 and 2	9

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2026	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	merkel cell carcinoma/ or (((Merkel* or merkle*) adj3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or ((skin* or cutaneous*) adj3 (endocrine* or neuroendocrine* or small cell* or trabecular*) adj3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or cutaneous apudoma*).mp.	9563

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2026	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	Retifanlimab/ or (Retifanlimab* or "aex 1188" or "aex-1188" or aex1188* or "incmga 00012" or "incmga-00012" or incmga00012* or "incmga 0012" or "incmga-0012" or incmga0012* or "mga 012" or "mga-012" or mga012* or zynyz* or "2079108-44-2").mp.	416
3	1 and 2	70

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Wiley online platform	
Datum der Suche	05.02.2026	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	[mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or (((Merkel* or merkle*) NEAR/3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or ((skin* or cutaneous*) NEAR/3 (endocrine* or neuroendocrine* or small cell* or trabecular*) NEAR/3 (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinogenesis* or neoplasm* or metastatic*)) or cutaneous apudoma*):ti,ab,kw	617
2	(Retifanlimab* or "aex 1188" or "aex-1188" or aex1188* or "incmga 00012" or "incmga-00012" or incmga00012* or "incmga 0012" or "incmga-0012" or incmga0012* or "mga 012" or "mga-012" or mga012* or zynyz* or "2079108-44-2"):ti,ab,kw	49
3	#1 and #2	1

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Die Suchprofile unter Anhang 4-B4 haben RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suchprofile unter Anhang 4-B4 haben nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.02.2026
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Retifanlimab OR aex 1188 OR aex-1188 OR aex1188 OR incmga 00012 OR incmga-00012 OR incmga00012 OR incmga 0012 OR incmga-0012 OR incmga0012 OR mga 012 OR mga-012 OR mga012 OR Zynyz OR 2079108-44-2.
Treffer	63

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.02.2026
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	Retifanlimab OR (aex 1188) OR aex-1188 OR aex1188 OR (incmga 00012) OR incmga-00012 OR incmga00012 OR (incmga 0012) OR incmga-0012 OR incmga0012 OR (mga 012) OR mga-012 OR mga012 OR Zynyz OR 2079108-44-2.
Treffer	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	05.02.2026
Eingabeoberfläche	Standard search [Contain any of these terms]
Suchstrategie	Retifanlimab, aex 1188, aex-1188, aex1188, incmga 00012, incmga-00012, incmga00012, incmga 0012, incmga-0012, incmga0012, mga 012, mga-012, mga012, Zynyz, 2079108-44-2.
Treffer	8

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchprofile unter Anhang 4-C4 haben RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suchprofile unter Anhang 4-C4 haben nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Anonymous. 2023. "In brief: Retifanlimab (Zynyz) for Merkel cell carcinoma.". <i>The Medical letter on drugs and therapeutics</i> 65(1674):e73-e74.	A7
2	Anonymous. 2023. "Retifanlimab (Zynyz) for Merkel Cell Carcinoma". <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> 2023(1674):e73-e74.	A7
3	Anonymous. 2023. "Retifanlimab-dlwr". <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> 80(15):951-954.	A7
4	Becker J C and Stang A; Schrama D; Ugurel S;. 2024. "Merkel Cell Carcinoma: Integrating Epidemiology, Immunology, and Therapeutic Updates". <i>American Journal of Clinical Dermatology</i> 25(4):541-557.	A7
5	Becker J C and Stang A; Schrama D; Gutzmer R; Ugurel S;. 2024. "An update on Merkel cell carcinoma". <i>Onkologie</i> 30(9):863-872.	A7
6	Bencomo T and Morningstar C; Chevez H J.R; Otto D; Smith M; Newell E; Setty M; Nghiem P;. 2025. "LB1244 Spatial transcriptomics analysis of Merkel cell carcinoma reveals novel immune cell subsets and hypoxia as correlates of immunotherapy response". <i>Journal of Investigative Dermatology</i> 145(8 Supplement):S219.	A2
7	Cho S H and Park J M; Lee E H; Song Y H; Jang Y J; Choi S B; Heo Y S;. 2025. "High-resolution crystal structure of PD-1 in complex with retifanlimab, the FDA-approved immune checkpoint blocking antibody for treating Merkel cell carcinoma". <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 742:151106.	A4
8	Condamine T and Owens S; Feldman P; La Motte-Mohs R; Muth J; Sumrow B; Moore P; Newton R;. 2019. "Pharmacodynamic correlates in a phase I study of INCMGA00012, a PD-1 antagonistic monoclonal antibody". <i>Cancer Research</i> 79(13 Supplement):.	A4
9	Cruz-Chamorro R J and Gan A; Bryant J M; Wuthrick E;. 2024. "Immunotherapeutic Advances in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma". <i>European Oncology and Haematology</i> 20(1):32-35.	A7
10	Cruz-Chamorro R J and Gan A; Bryant J M; Wuthrick E;. 2024. "Immunotherapeutic Advances in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma". <i>touchREVIEWS in Oncology and Haematology</i> 20(1):32-35.	A7
11	Cruz-Chamorro R J and Gan A; Bryant J M; Wuthrick E;. 2024. "Immunotherapeutic Advances in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma". <i>US Oncology and Hematology Review</i> 20(1):32-35.	A7
12	David C and Coquelle C; Le Corre Y; L'Orphelin J M; Nardin C; Aubin F; Cassecuel J; Dreno B; Wierzbicka-Hainault E; Bens G; Beneton N; Dinulescu M; Kervarrec T; Saiag P; Blom A; Samimi M;. 2025. "Survival outcomes and	A5

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	response to immune checkpoint inhibitors among patients with advanced Merkel cell carcinoma: a retrospective study of 81 patients". <i>Annales de Dermatologie et de Venereologie</i> 152(3):103411.	
13	de Moraes F C.A and Kreuz M; de Lara I C.A; Lobo A D.O.M; Burbano R M.R;. 2024. "Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with Merkel Cell Carcinoma: a systematic review and Meta-analysis". <i>BMC Cancer</i> 24(1):1357.	A7
14	Ghetti G and Porta C; Povero M; Trimarchi C;. 2024. "Retifanlimab vs Avelumab in Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Cost-Utility Analysis in Italy". <i>Value in Health</i> 27(12 Supplement):S66.	A4
15	Gibney G and Mehmi I; Shankar S; Marine J; Tian C; Puzanov I;. 2018. "INCMGA 0012-201: A phase 2 study of INCMGA00012 in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC)". <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 6(Supplement 1):.	A7
16	Grignani G and Burgess M; Depenni R; Guida M; Spagnolo F; Spada F; De Braud F; Pulini J; Shankar S; Tian C; Lebbe C;. 2020. "POD1UM-201: A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC)". <i>Annals of Oncology</i> 31(Supplement 4):S739.	A7
17	Grignani G and Rutkowski P; Lebbe C; Prinzi N; Grob J J; Tanda E T; Guida M; Burgess M; Pulini J; Shankar S; Tian C; Bhatia S;. 2021. "A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201)". <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 9(SUPPL 2):A574-A575.	A7
18	Grignani G and Rutkowski P; Lebbe C; Guida M; Gaudy-Marqueste C; Morano F; Spagnolo F; Burgess M A; Montaudie H; Depenni R; Spada F; Pulini J; Cornfeld M J; Xu X; Bhatia S;. 2025. "Long-term outcomes after discontinuation of retifanlimab in patients with advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) in the POD1UM-201 trial". <i>Journal of Clinical Oncology</i> 43(16 Supplement):.	A7
19	Grignani G and Rutkowski P; Lebbe C; Guida M; Gaudy-Marqueste C; De Braud F G.M; Spagnolo F; Burgess M A; Montaudie H; Depenni R; Spada F; Pulini J; Cornfeld M J; Tian C; Bhatia S;. 2025. "Final results of POD1UM-201, a phase 2 study of retifanlimab, a humanized anti-PD-1 antibody, in patients with advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC)". <i>Journal of Clinical Oncology</i> 43(16 Supplement):.	A7
20	Kang C. 2023. "Retifanlimab: First Approval". <i>Drugs</i> 83(8):731-737.	A7
21	Kearney M and Tyroller K; Monfort L; Jangra V; Moradian H;. 2025. "Population-adjusted indirect comparison (PAIC) of avelumab (AVE) and retifanlimab (RETI) in the first-line (1L) treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC)". <i>Journal of Clinical Oncology</i> 43(16 Supplement):.	A7
22	Miller N J and Ambrazeviciute G; Bencomo T J; Biese K; Chen W; Church C; Dakhil S N; Kim P; Kiriluk S; Kulikauskas R; Morningstar C D; Nguyen V; Pulliam T; Szumski S E; Veatch J; Nghiem P; Bhatia S;. 2025. "Trick-MCC: Final results from the proof-of-concept investigator-initiated study of combination therapy with anti-PD-1, anti-LAG-3, and anti-TIM-3 in participants with advanced or metastatic PD-(L)1 refractory Merkel cell carcinoma (NCT06056895)". <i>Journal of Clinical Oncology</i> 43(16 Supplement):.	A2

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
23	Mo J and Zaremba A; Inderjeeth A J; El Zeinaty P; Li A; Wicky A; Della Marta N; Marqueste C G; Bohne A S; Matias M; McNamee N; Festino L; Chen C; Ch'ng S; van Akkooi A C.J; Meda L D; Park J J; Ascierto P A; Hauschild A; Lee J H; Grob J J; Mangana J; Guminski A; Michielin O; Xu W; Lebbe C; Sandhu S; Zimmer L; Menzies A M; Lo S N; Long G V; Carlino M S; da Silva I P;. 2025. "Clinical outcomes and management following progressive disease with anti-PD-(L)1 therapy in patients with advanced Merkel Cell Carcinoma". <i>European Journal of Cancer</i> 217:115254.	A5
24	Ravipati A and Pradeep T; Nouri K;. 2024. "Beyond the Label: Real-World Side Effects Experienced With FDA-Approved Drugs for Non-Melanoma Skin Cancers". <i>Journal of Drugs in Dermatology</i> 23(5):301-305.	A5
25	Strong J and Hallaert P; Brownell I;. 2024. "Merkel Cell Carcinoma". <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> 38(5):1133-1147.	A7
26	Thakker S and Venna S; Belzberg M; Jang S; DeSimone J; Al-Mondhiry J;. 2024. "Merkel cell carcinoma". <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 91(3):598-605.	A2
27	Zucman-Rossi C and Boussemart L;. 2024. "Retifanlimab in metastatic Merkel cell carcinoma in first line". <i>Bulletin du Cancer</i> 111(10):906-908.	A8

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Die Suchprofile unter Anhang 4-D4 haben RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suchprofile unter Anhang 4-D4 haben nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, waren jedoch nicht darauf beschränkt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04776876	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study of INCMGA00012 and Telotristat Ethyl in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors and Carcinoid Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776876	A1
2	NCT04116073	Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Sidney Kimmel. 2019. A Phase II Trial of INCMGA00012 in Patients With Previously Treated Unresectable or Metastatic Adenosquamous Pancreatic or Ampullary Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116073	A1
3	NCT03597295	Incyte Corporation. 2018. A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Squamous Carcinoma of the Anal Canal Who Have Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-202). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597295	A1
4	NCT03406949	MacroGenics. 2018. A Phase 1, Open Label, Dose Escalation Study of MGD009, a Humanized B7-H3 x CD3 DART® Protein, in Combination With MGA012, an Anti-PD-1 Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B7-H3-Expressing Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406949	A5
5	NCT04494009	Asan Medical Center. 2020. Randomized Phase II Trial of a PD-1 Inhibitor INCMGA00012 as Consolidation Therapy After Definitive Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RHAPSODY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494009	A1
6	NCT03531632	MacroGenics. 2018. A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of MGD007, a Humanized gpA33 x CD3 DART® Protein in Combination With MGA012, an Anti-PD-1 Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory Metastatic Colorectal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531632	A1
7	NCT04129320	MacroGenics. 2019. A Phase 2/3 Open-Label Trial to Evaluate Enoblituzumab in Combination With MGA012 or MGD013 in the First-Line Treatment of Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04129320	A1
8	NCT04445844	MD Mridula George. 2020. IRENE Study: Phase 2 Study of INCMGA00012 and the Oncolytic Virus Pelareorep in	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04445844	
9	NCT05743595	Washington University School of Medicine. 2023. A Pilot Study to Assess the Safety and Immunogenicity of a Neoantigen-based Personalized DNA Vaccine With Retifanlimab PD-1 Blockade Therapy in Patients With Newly Diagnosed, Unmethylated Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743595	A1
10	NCT04634825	MacroGenics. 2020. A Phase 2 Open-Label Trial to Evaluate Enoblituzumab in Combination With Retifanlimab or Tebotelimab in the First-Line Treatment of Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634825	A1
11	NCT03059823	Incyte Corporation. 2017. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCMGA00012 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03059823	A5
12	NCT02475213	MacroGenics. 2015. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475213	A1
13	NCT04231981	MedSIR. 2020. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of INCMGA00012 in Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04231981	A1
14	NCT03910530	Incyte Biosciences Japan GK. 2019. A Phase 1b Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor), INCB001158 (Arginase Inhibitor), and the Combination in Japanese Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03910530	A5
15	NCT03522142	Incyte Corporation. 2018. A Phase 1a/1b Study Exploring the Safety and Tolerability of INCB081776 in Participants With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03522142	A2
16	NCT04968106	Institut Bergonié. 2021. Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Retifanlimab (INCMGA00012) in Patients With Selected Sarcomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968106	A1
17	NCT03679767	Incyte Corporation. 2018. A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (PODIUM-203). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679767	A1
18	NCT04438824	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020. A Phase II Study of CDK4/6 Inhibition (Palbociclib) Combined With PD-1 Blockade (INCMGA00012) in Patients With Advanced Well-differentiated Dedifferentiated	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Liposarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04438824	
19	NCT04082364	MacroGenics. 2019. A Phase 2/3 Trial to Evaluate Margetuximab in Combination With INCMGA00012 and Chemotherapy or MGD013 and Chemotherapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced, Treatment-naïve, HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082364	A1
20	NCT03920839	Incyte Corporation. 2019. A Phase 1b Combination Study of INCMGA00012 Plus Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (POD1UM-105). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920839	A2
21	NCT04799431	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2021. A Pilot Study of a Neoantigen-Targeted Vaccine Combined With Anti-PD-1 Antibody for Patients With Stage IV MMR-p Colorectal Cancer and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04799431	A1
22	NCT03589651	Incyte Corporation. 2018. A Phase 1b Study of INCMGA00012 in Combination With Other Therapies in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589651	A2
23	NCT04203511	Incyte Corporation. 2019. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of INCMGA00012, an Anti-PD-1 Antibody, in Combination With Chemoradiation in Participants With Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (POD1UM-301). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04203511	A1
24	NCT04463771	Incyte Corporation. 2020. An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-204). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04463771	A1
25	NCT06910137	Incyte Corporation. 2025. An Early Access Program Guideline to Provide Access to Retifanlimab (INCMGA00012) Together With Carboplatin and Paclitaxel for Squamous Carcinoma of the Anal Canal (SCAC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06910137	A1
26	NCT04370704	Incyte Corporation. 2020. A Phase 1-2 Study of Combination Therapy With INCMGA00012 (Anti-PD-1), INCAGN02385 (Anti-LAG-3), and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) in Participants With Select Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04370704	A2
27	NCT04205812	Incyte Corporation. 2019. A Randomized, Double Blind, Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy With or Without INCMGA00012 in First-Line Metastatic Squamous and Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (POD1UM-304). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04205812	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
28	NCT04580485	Incyte Corporation. 2020. A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of INCB106385 as Monotherapy or in Combination With Immunotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04580485	A5
29	NCT03328026	BriaCell Therapeutics Corporation. 2017. A Phase I/II Study of the SV-BR-1-GM Regimen in Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer Patients in Combination With Retifanlimab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03328026	A1
30	NCT04472429	Incyte Corporation. 2020. A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (PODIUM-303/InterAACT 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472429	A1
31	NCT04949191	Incyte Corporation. 2021. An Open-Label, Multicenter, Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants With Advanced Malignancies Previously Enrolled in Studies of Pemigatinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04949191	A1
32	NCT04577014	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020. A Multi-cohort Study of Retifanlimab With or Without Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Advanced Sarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577014	A1
33	NCT05083754	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2021. A Randomized, Open-label Pilot Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Carmustine Wafer in Combination With Retifanlimab and Standard Radiation With or Without Temozolomide in Newly-Diagnosed Adult Subjects With Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083754	A1
34	NCT05239182	Anwaar Saeed. 2022. A Phase 2 Study of 9-ING-41, a Glycogen Synthase Kinase 3-beta (GSK-3 β) Inhibitor, Combined With Retifanlimab, a PD-1 Inhibitor, Plus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel as Frontline Therapy for Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (RiLEY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05239182	A1
35	NCT06056895	University of Washington. 2023. A Proof-of-Concept Study of Combination Therapy With INCMGA00012 (Anti-PD-1), INCAGN02385 (Anti-LAG-3), and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) in Participants With Advanced or Metastatic PD-(L)1 Refractory Merkel Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056895	A2
36	NCT03532295	Washington University School of Medicine. 2018. Safety and Efficacy Study of Retifanlimab and Epacadostat in Combination With Radiation and Bevacizumab in Patients With Recurrent Gliomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03532295	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
37	NCT04470024	Providence Health & Services. 2020. A Phase Ib Study of Multivalent Autophagosome Vaccine, With or Without GITR Agonist, With Sequenced Checkpoint Inhibition (Anti-PD-1) - Immunotherapy Trio in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04470024	A1
38	NCT04225039	University of Pennsylvania. 2019. A Phase II Study of the Anti-GITR Agonist INCAGN1876 and the PD-1 Inhibitor INCMGA00012 in Combination With Stereotactic Radiosurgery in Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225039	A1
39	NCT02393248	Incyte Corporation. 2015. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393248	A2
40	NCT05177133	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2021. Anti-PD-1, Capecitabine, and Oxaliplatin for the First-line Treatment of dMMR Esophagogastric Cancer (AuspiCiOus-dMMR): a Proof-of-principle Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05177133	A1
41	NCT05440942	MD Peter Hosein. 2022. A Phase 1 Trial of Combined MEK, STAT3 and PD-1-Inhibition in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440942	A1
42	NCT03729596	MacroGenics. 2018. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination With MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03729596	A2
43	NCT06320405	OHSU Knight Cancer Institute. 2024. A Phase Ib/II Study of Axatilimab in Combination With Retifanlimab and Paclitaxel for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06320405	A2
44	NCT07219576	San Diego University of California. 2025. PRISM: Phase 1b of Retifanlimab and Ruxolitinib In Solid Malignancies Progressing on Prior Checkpoint Inhibition. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07219576	A1
45	NCT06160206	Academic and Community Cancer Research United. 2023. A Phase II Open Label, Randomized Study Testing the Efficacy of Retifanlimab in Combination with Bevacizumab and Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Recurrent GBM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06160206	A1
46	NCT05455697	University of Washington. 2022. Immunostart: Prephase Tafasitamab, Retifanlimab, and Rituximab (TRR), Followed by TRR With Standard Therapy for Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455697	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
47	NCT04387084	University of Southern California. 2020. Short-Term Fasting Prior to Standard Checkpoint Blockade Using PD-1/PD-L1 Inhibition: A Pilot Safety and Feasibility Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084	A1
48	NCT06896188	Anwaar Saeed. 2025. A Phase Ib Study of 9-ING-41 (Elraglusib), a Glycogen Synthase Kinase 3-beta (GSK-3β) Inhibitor, Combined With Retifanlimab, a PD-1 Inhibitor, Plus Modified FOLFIRINOX as Frontline Therapy for Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (RiLEY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06896188	A1
49	NCT06389799	Lund University Hospital. 2024. A Phase 2, Open Label Study of PEmigatinib and RETifanlimab in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389799	A1
50	NCT05287113	Incyte Biosciences International Sàrl. 2022. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 2 Study of Retifanlimab in Combination With INCAGN02385 (Anti-LAG-3) and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) as First-Line Treatment in Participants With PD-L1-Positive (CPS ≥ 1) Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05287113	A1
51	NCT06873789	Incyte Corporation. 2025. A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study of INCB177054 in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06873789	A2
52	NCT05359692	Incyte Biosciences International Sàrl. 2022. Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of INCAGN01876 in Combination With Immunotherapy in Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359692	A1
53	NCT06290622	University of Alabama at Birmingham. 2024. PD-1, LAG-3 and TIM-3 Checkpoint Blockade in DLBCL Post Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy fAilUre (PLATEAU Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06290622	A1
54	NCT05594290	Gruppo Oncologico del Nord-Ovest. 2022. Window-of-opportunity Study of Chemo-immunotherapy in Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma Prior to Surgery: the MERCURY Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05594290	A1
55	NCT04989387	Incyte Corporation. 2021. A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of INCA00186 as Monotherapy or in Combination With Immunotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989387	A2
56	NCT06959537	M.D. Anderson Cancer Center. 2025. A Phase Ib Study of Novel Combination (New) of Low Dose Oral Cyclophosphamide (s) to Potentiate Axatilimab (A) + Retifanlimab (R) in Treating Metastatic Triple Negative	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Breast Cancer (TNBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06959537	
57	NCT06149481	NCI. 2023. Phase I/II Study of the Combination Immunotherapy Regimen: SX-682, TriAdeno Vaccine, Retifanlimab and IL-15 Agonist N-803 (STAR15) for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149481	A1
58	NCT04586244	Incyte Corporation. 2020. An Open-Label, Randomized, Phase 2, Umbrella Study to Investigate the Biological Rational of Various Neoadjuvant Therapies for Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Who Are Cisplatin-Ineligible or Refuse Cisplatin Therapy and Undergoing Radical Cystectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586244	A1
59	NCT05345002	MD Stephen Bagley, MSCE. 2022. A Phase 2 Trial of All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Plus PD-1-Inhibition in Recurrent IDH-Mutant Glioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345002	A1
60	NCT06179160	Incyte Corporation. 2023. A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of INCB161734 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRAS G12D Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06179160	A2
61	NCT06072612	BriaCell Therapeutics Corporation. 2023. Randomized, Open-Label Study of the Bria-IMT Regimen and Check Point Inhibitor vs Physicians' Choice in Advanced Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072612	A1
62	NCT06939036	Ariceum Therapeutics GmbH. 2025. A Multicentre, Open-label, Phase I/II Study Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of 225Ac-SSO110 in Participants With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) or Merkel Cell Carcinoma (MCC) Receiving Standard of Care (SoC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06939036	A2
EU-CTR			
63	2020-004918-35	Inc. MacroGenics. 2021. A Phase 2 Open-Label Trial to Evaluate Enoblituzumab in Combination with Retifanlimab or Tebotelimab in the First-Line Treatment of Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004918-35	A1
64	2018-002941-12	Incyte Corporation. 2019. A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002941-12	A1
65	2021-001181-38	Academic Medical Center. 2021. Anti-PD-1, Capecitabine, and Oxaliplatin for the first-line treatment of dMMR esophagogastric cancer (AuspiCiOus-dMMR): a proof-of-principle study.	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001181-38	
66	2021-001085-37	Institut Bergonié. 2021. Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy plus retifanlimab (INCMGA00012) plus in patients with selected retroperitoneal sarcomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001085-37	A1
67	2020-000826-24	Incyte Corporation. 2020. A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (POD1UM-303/InterAACT 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000826-24	A1
68	2019-003372-39	Incyte Corporation. 2020. A Randomized, Double Blind, Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy With or Without INCMGA00012 in First-Line Metastatic Squamous and Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (POD1UM-304). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003372-39	A1
69	2020-000496-20	Incyte Corporation. 2021. An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-204). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000496-20	A1
70	2019-004699-21	Inc. MacroGenics. 2020. A Phase 2/3 Trial to Evaluate Margetuximab in Combination with INCMGA00012 and Chemotherapy or MGD013 and Chemotherapy in Patients with Metastatic or Locally Advanced, Treatment-naïve, HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004699-21	A1
71	2018-002070-51	Incyte Corporation. 2019. A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Squamous Carcinoma of the Anal Canal Who Have Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-202). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002070-51	A1
72	2021-005775-39	Incyte Biosciences International Sarl. 2022. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 2 Study of Retifanlimab in Combination With INCAGN02385 (Anti-LAG-3) and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) as First-Line Treatment in Participants With PD-L1-Positive (CPS ≥ 1) Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005775-39	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
73	2018-003555-38	Inc. MacroGenics. 2019. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38	A1
74	2016-002831-14	Incyte Corporation. 2017. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14	A2
75	2022-000601-27	Fondazione GONO. 2022. Window-of-opportunity study of chemo-immunotherapy in patients with resectable Merkel Cell Carcinoma prior to surgery: the MERCURY trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000601-27	A1
76	2020-002244-23	Incyte Corporation. 2021. An Open-Label, Randomized, Phase 2, Umbrella Study of Various Neoadjuvant Therapies for Participants With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Who Are Cisplatin-Ineligible or Refuse Cisplatin Therapy and Undergoing Radical Cystectomy (Optimus). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002244-23	A1
77	2019-001172-11	Medica Scientia Innovation Research. 2020. A Multicenter, Open-Label, Single-ARm, PHase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of INCMGA00012 in Advanced Penile SquamoUS Cell Carcinoma. ORPHEUS Phase II Study of the Efficacy of INCMGA00012 in Penile Squamous Cell Carcinoma (ORPHEUS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001172-11	A1
CTIS			
78	2022-502600-79-00	Incyte Corporation. 2021. INCMGA 0012-204: An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-204). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502600-79-00?lang=en	A1
79	2024-512331-72-00	Incyte Corporation. 2020. INCMGA 0012-303: A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (POD1UM-303/InterAACT 2). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512331-72-00?lang=en	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
80	2022-501987-16-00	Incyte Corporation. 2020. A Randomized, Double Blind, Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy With or Without INCMGA00012 in First-Line Metastatic Squamous and Nonsquamous Non–Small Cell Lung Cancer (POD1UM-304). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501987-16-00?lang=en	A1
81	2023-504270-38-00	Incyte Biosciences International S.a.r.l.. 2022. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 2 Study of Retifanlimab in Combination With INCAGN02385 (Anti-LAG-3) and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) as First-Line Treatment in Participants With PD-L1–Positive (CPS $\geq$ 1) Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504270-38-00?lang=en	A1
82	2023-509498-21-00	Institut Bergonie. 2022. TORNADO : randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy plus retifanlimab (INCMGA00012) in patients with selected retroperitoneal sarcomas. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509498-21-00?lang=en	A1
83	2023-509380-24-00	Amsterdam UMC. 2021. Anti-PD-1, Capecitabine, and Oxaliplatin for the first-line treatment of dMMR esophagogastric cancer (AuspiCiOus-dMMR): a proof-of-principle study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509380-24-00?lang=en	A1
84	2022-501993-21-00	Region Skane. 2024. PERELI - A phase 2, open label study of PEMigatinib and RETifanlimab in advanced dedifferentiated Liposarcoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en	A1
85	2024-516316-13-00	Gruppo Oncologico Del Nord Ovest. 2024. Window-of-opportunity study of chemo-immunotherapy in patients with resectable Merkel Cell Carcinoma prior to surgery: the MERCURY trial. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516316-13-00?lang=en	A1

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 4-58 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 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage

der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PODIUM-201

Studie: PODIUM-201**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR (2)	A
SAP (11)	B
Studienprotokoll (10)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie PODIUM-201 ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie

A, B, C

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:

Die Studie PODIUM-201 ist eine einarmige, nicht-vergleichende Studie.

A, B, C

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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Studie PODIUM-201 ist eine einarmige, nicht-vergleichende Studie.

A, B, C

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie PODIUM-201 adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven klinischen Endpunkt dar, der im Gegensatz zu subjektiven Parametern keiner Beurteilung durch Untersucher oder Patienten unterliegt. Daher ist auch in einarmigen Studien das Verzerrungspotential auf Endpunktebene des Gesamtüberlebens als gering einzustufen, da der Eintritt des Ereignisses Tod eindeutig und unabhängig vom Studiendesign erfasst wird. Die Gefahr systematischer Verzerrungen ist daher im Vergleich zu anderen Endpunkten wie z. B. patientenberichteten Ergebnissen nicht vorhanden. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene somit als gering einzuschätzen.

A, B, C

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie PODIUM-201 adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für den Endpunkt PFS finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Für den Endpunkt PFS finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Bewertung durch das zentrale unabhängige Komitee wurde die Robustheit der Ergebnisse sichergestellt. Zusätzlich zu der Bewertung durch das ICR wurde der Endpunkt durch den Prüfarzt bewertet, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen ist.

A, B, C

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie PODIUM-201 adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit (Rücklaufquote unter 70 %) und fehlenden Verblindung ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

A, B, C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie PODIUM-201 adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit (Rücklaufquote unter 70 %) und fehlenden Verblindung ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PODIUM-201 ist eine offene Studie.

A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie PODIUM-201 adäquat umgesetzt.

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt UE finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt UE finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie Studien PODIUM-201 anhand objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Ergebnisse werden für die für das hier vorliegende Anwendungsgebiet und in den Studiendokumenten präspezifizierte ITT-Population der Chemotherapie-naiven Patienten dargestellt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Die

Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene somit als gering einzuschätzen.

A, B, C

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

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

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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:
