Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retifanlimab (ZYNYZ®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 4 A

ZYNYZ® wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 46
4.2.5.2.3 Analysepopulation ... 54
4.2.5.3 Metaanalysen ... 54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 87

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 87
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT ... 90
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 103
4.3.1.3.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 109
4.3.1.3.4 Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)) – RCT ... 114
4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT) ... 116
4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27) – RCT 119
4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 122
4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT ... 162
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 194
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 194
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 195
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 195
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 196
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 196
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 198
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 199
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 199
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 199
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 200
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 201
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 202
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 202
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 202
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 203
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 204
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 204
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 205
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 205
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 205
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 207
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 219
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 220
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 220
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 220
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 220
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 221
4.6 Referenzliste ... 223
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 228

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 232
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)..... 234
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 236
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 247
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 270

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (POD1UM-303) 19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % – FAS (POD1UM-303) 23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34
Tabelle 4-4: Charakteristika der Studienpopulation 43
Tabelle 4-5: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 72
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 76
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der ersten anti-Krebs-Folgetherapie, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 79
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-17: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 96
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Gesamtüberleben nach RPSFT- und IPCW-Methode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 98
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PFS 103
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 105
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT 109
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303) 111
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT 114
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) 116
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27) 119
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität(EORTC QLQ-ANL27) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts UE 122
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 125
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 127
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in

einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)..... 130

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 138

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 149

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)..... 151

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)..... 154

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 155

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (15. April 2024).. 157

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025). 158

Tabelle 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 163

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für POD1UM-303 und PD-L1-Status 163

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303)..... 166

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Gesamtüberleben nach RPSFT- und IPCW-Methode für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303)..... 169

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 175

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe PD-L1-Status – Safety-Population

(POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024) ... 178
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe PD-L1-Status – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) ... 181
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024) ... 185
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) ... 188
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024) ... 192
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025) ... 193
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 196
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 196
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 197
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 197
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 198
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 200
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 201
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 201
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 201
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 204
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 204
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (POD1UM-303) ... 208

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % – FAS (POD1UM-303) 212
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 220
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POD1UM-303 248
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POD1UM-303 271

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 101

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025) 101

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, adjustiert mittels RPSFT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 102

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, adjustiert mittels IPCW aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 102

Abbildung 4-6: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 103

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 108

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 108

Abbildung 4-9: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 109

Abbildung 4-10: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 113

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 113

Abbildung 4-12: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 116

Abbildung 4-13: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 118

Abbildung 4-14: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 121

Abbildung 4-15: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 161

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 174

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1 < 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025) 174

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 177

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1 < 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024) 177

Abbildung 4-20: Patienten-Flow-Chart der Studie POD1UM-303 (Datenschnitt 15. April 2024) 269

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	engl. anti-drug antibody, Anti-Arzneimittel-Antikörper
AJCC	engl. American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	engl. absolute neutrophil count, Absolute Neutrophilenzahl
Anti-HBc-IgG	Immunglobulin-G-Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen
ART	Antiretrovirale Therapie
ASCO	engl. American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	engl. area under the curve, Fläche unter der Kurve
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
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.
BICR	engl. blinded independent review committee, unabhängiges zentrales Komitee
CAS	engl. crossover analysis set
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	Clinical Trials Information System
DCR	engl. disease control rate, Krankheitskontrollrate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DoR	engl. duration of response, Dauer des Ansprechens
ECOG	engl. Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	engl. elektronic case report form, elektronisches Fallberichtformular

EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	engl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-ANL27	engl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Anal Cancer
EOT	engl. end of treatment
EQ-5D	engl. European Quality of Life-Five Dimensions
ESMO	engl. European Society for Medical Oncology, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
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.
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FAS	engl. full analysis set, vollständiges Analyse Set
FT4	Freies Thyroxin 4
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAART	engl. highly active antiretroviral therapy, hochaktive antiretrovirale Therapie
HAV, HBV, HCV	Hepatitis A/B/C Virus
HBsAg	engl. Hepatitis B surface antigen, Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus

HR	engl. hazard ratio
i. v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
INR	engl. international normalized ratio, International normalisierter Quotient
IPCW	engl. inverse probability of censoring weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRECIST	RECIST v1.1 Kriterien modifiziert für immunbasierte Therapeutika
IRT	engl. interactive response technology
ITT	engl. intention to treat
IVRS	engl. interactive voice response system
IWRS	engl. interactive web response system
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LPLV	engl. last participant‘s last visit, letzte Visite des letzten Studienteilnehmers
m^2	Quadratmeter
max	Maximum
MCC	engl. Merkel cell carcinoma, Merkelzell-Karzinom
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minimum
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
n.b.	Nicht berechenbar
OR	engl. odds ratio
ORR	engl. objective response rate, objektive Ansprechrate
ORR-CO	engl. objective response rate crossover, objektive Ansprechrate nach Crossover

OS	engl. overall survival, Gesamtüberleben
PD	engl. progressive disease, Krankheitsprogression
PD-L1/L2	engl. programmed death ligand 1/2, programmierter Zelltod Ligand 1/2
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	engl. progression free survival, progressionsfreies Überleben
PFS2	engl. progression free survival 2, progressionsfreies Überleben nach der zweiten Behandlungslinie
PR	engl. partial response, partielles Ansprechen
PRO	engl. patient reported outcome, patientenberichteter Endpunkt
PT	engl. preferred term, bevorzugter Begriff nach MedDRA
Q12W	Alle 12 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
RANK-L	engl. receptor activator of nuclear factor κB ligand, Ligand des Rezeptoraktivators des nukleären Faktors κB
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RECIST v1.1	engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
RPSFT	engl. rank preserving structural failure time
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus 2
SCAC	engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, Plattenepithelkarzinom des Analkanals
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
ULN	engl. upper limit of normal, obere Grenze der Norm

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 4.5)

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

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

Retifanlimab (ZYNYZ®) wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, SCAC) (1).

Im vorliegenden Modul 4 soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel anhand patientenrelevanter Endpunkte bestimmt werden.

Datenquellen

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wird die Studie POD1UM-303 herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie und ist somit der Evidenzstufe 1b zuzuordnen. In der Studie wurde das zu bewertende Arzneimittel Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel untersucht. Bei der Studie POD1UM-303 handelt es sich um eine klinische Studie mit Crossover-Design. Patienten, die dem Kontrollarm (Chemotherapie) zugeordnet waren, wurde nach einer durch das (engl. blinded independent review committee, BICR) bestätigten Krankheitsprogression der Wechsel in den Verumarm ermöglicht, um unverblindet mit Retifanlimab als Monotherapie weiter behandelt zu werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-3 (Abschnitt 4.2.2) zusammengefasst und begründet.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie POD1UM-303 basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für randomisierte kontrollierte Studien (engl. randomized controlled trials, RCT) (Anhang 4-E). Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis (Hinweis) über den Zusatznutzen von Retifanlimab.

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Retifanlimab werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1
    - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
    - Gesundheitszustand: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)
    - EORTC QLQ for Anal Cancer (ANL27)
- Sicherheit
    - Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (POD1UM-303)

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		**Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
Mortalität			
Gesamtüberleben[a]			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
23 [15,1; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,7 [0,49; 1,01] 0,0273	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode			
19,1 [13,4; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,63 [0,44; 0,90] 0,0055	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode			
23 [11,5; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,61 [0,40; 0,95] 0,0063	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
22,2 [15,7; 27,2]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,75 [0,55; 1,01] 0,0305	

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		**Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode			
17 [13,7; 20,9]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,63 [0,47; 0,86] 0,0017	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode			
17,7 [11,5, 27,9];	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,53 [0,36; 0,79] <0,0001	
Letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025)			
97 (63,0)	79 (51,3)	HR = 0,73 [0,54; 0,99] 0,0204	
Morbidität			
PFS			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PFS nach BICR			
7,4 [7,1; 7,7]	9,3 [7,5; 11,3]	HR = 0,63 [0,47; 0,84] 0,0006[a]	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
PFS nach BICR			
7,4 [6,9; 7,6	9,3 [7,6; 12,7]	0,62 [0,47; 0,81] 0,0002	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse, n (%)			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Zusatznutzen nicht belegt
UE			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
SUE			
59 (38,8)	73 (47,4)	OR = 1,42 [0,90; 2,24]	

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
		RR = 1,22 [0,94; 1,58] 0,1300	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
114 (75,0)	128 (83,1)	OR = 1,64 [0,94; 2,87] RR = 1,11 [0,99; 1,24] 0,0814	
Therapieabbruch aufgrund von UE			
4 (2,6)	17 (11,0)	OR = 4,59 [1,51; 13,98] RR = 4,19 [1,44; 12,18] 0,0037	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
UE			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
SUE			
59 (38,8)	73 (47,4)	OR = 1,42 [0,90; 2,24] RR = 1,22 [0,94; 1,58] 0,1300	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)			

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
117 (77,0)	129 (83,8)	OR = 1,54 [0,87; 2,73] RR = 1,09 [0,97; 1,22] 0,1352	
Therapieabbruch aufgrund von UE			
4 (2,6)	18 (11,7)	OR = 4,90 [1,62; 14,83] RR = 4,44 [1,54; 12,82] 0,0022	

a: Der Endpunkt wurde auf dem einseitigen 2,5-%-Niveau getestet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % – FAS (POD1UM-303)

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität					
Gesamtüberleben					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					
PD-L1 ≥ 1 %	23 [15,1; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,64 [0,43; 0,93] 0,0101	0,1750	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	19,1 [13,4; n.b.]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,57 [0,39; 0,84] 0,002	0,1600	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	23 [11,5; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,60 [0,37; 0,97] 0,0074	0,7550	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
PD-L1 ≥ 1 %	22,7 [15,7; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,68 [0,50; 0,94] 0,0187	0,1160	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	16,3 [13,1; 22,2]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,84 [0,72; 0,98] 0,0047	0,1601	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	17,7 [11,8; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,51 [0,34; 0,7 8] 0,0004	0,5290	
Morbidität					
PFS					
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PFS nach BCIR					
PD-L1 ≥ 1 %	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0016	0,6087	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
PFS nach BCIR				0,6087	

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PD-L1 ≥ 1 %	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0014		
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse, n (%)					
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					Zusatznutzen nicht belegt
UE					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
SUE					
PD-L1 ≥ 1 %	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	OR = 1,48 [0,91; 2,38] RR = 1,25 [0,95; 1,65] 0,1112	0,6250	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	102/138 (73,9)	115/140 (82,1)	OR = 1,62 [0,91; 2,89] RR = 1,11 [0,98; 1,26] 0,098	0,8273	
Therapieabbruch aufgrund von UE					
PD-L1 ≥ 1 %	3/138 (2,2)	14/140 (10,0)	OR = 5,00 [1,40; 17,81] RR = 4,60 [1,35; 15,65] 0,0066	0,8043	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
UE					

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
SUE					
PD-L1 ≥ 1 %	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	OR = 1,48 [0,91; 2,38] RR = 1,25 [0,95; 1,65] 0,1112	0,6250	
UE (CTCAE-Grad < 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	105/138 (76,1)	116/140 (82,9)	OR = 1,52 [0,84; 2,74] RR = 1,09 [0,97; 1,23] 0,1629	0,7886	
Therapieabbruch aufgrund von UE					
PD-L1 ≥ 1 %	3/138 (2,2)	15/140 (10,7)	OR = 5,40 [1,53; 19,10] RR = 4,93 [1,46; 16,65] 0,0039	0,7614	

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2-4)

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts der Studie POD1UM-303 (1. August 2025) betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten des FAS im Verumarm (N = 154) 32,8 Monate (95 %-KI = [25,7; 44,5]) und im Kontrollarm (N = 154) 22,2 Monate (95 %-KI = [15,7; 27,2]) (Tabelle 4-1). Unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde somit eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, um 10,6 Monate erreicht (HR = 0,75; 95 %-KI = [0,55; 1,01]). Dies entspricht einer Reduktion

des Sterberisikos der Patienten um 25 %. Das Ergebnis war mit einem einseitigen p-Wert von 0,0305 nicht statistisch signifikant. Die Resultate des Datenschnitts vom 1. August 2025 bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts von 15. April 2024, zu dessen Zeitpunkt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bereits 6,2 Monate betrug (Verumarm: 29,2 Monate 95 %-KI = [24,2; n.b.]; Placeboarm: 23,0 Monate 95 %-KI = [15,1; 27,9]. Auch dabei war der Behandlungseffekt mit einem HR von 0,70 (95 %-KI = [0,49; 1,01]; p = 0,0273) nicht statistisch signifikant.

Durch das im Studienverlauf erfolgte Crossover wird der tatsächliche Behandlungseffekt von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unterschätzt. Für den finalen Datenschnitt ergab sich nach entsprechender Crossover-Adjustierung mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode im Kontrollarm ein medianes Gesamtüberleben von 17,0 Monaten (95 %-KI = [13,7; 20,9]) (Tabelle 4-1). So ergab sich bereits zum finalen Datenschnitt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Behandlung mit Retifanlimab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,86]; p = 0,0017). Gemäß dieser Analyse war das Sterberisiko der Patienten unter Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel um 37 % reduziert. Nach Adjustierung gemäß Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW)-Methode betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Kontrollarm 17,7 Monate (95 %-KI = [11,5; 27,9]). Das entsprechende HR lag bei 0,53 (95 %-KI = [0,36; 0,79]; p = <0,0001). Somit war das Sterberisiko der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode statistisch signifikant um 47 % reduziert.

Die Crossover-adjustierten Ergebnisse belegen eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen Überlebens der Patienten zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC bereits zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur Erhebung der Sicherheit nach der letzten Visite des letzten Studienteilnehmers (engl. last participant‘s last visit, LPLV) am 26. September 2025 wurden gegenüber dem finalen Datenschnitt vier zusätzliche Todesfälle über beide Studienarme verzeichnet. Zum Zeitpunkt des Safety-Datenschnitts waren insgesamt 79 Patienten (51,3 %) im Verumarm und 97 Patienten (63,0 %) im Kontrollarm verstorben (Tabelle 4-1). Daraus ergab sich für das FAS mit einem HR von 0,73 (95 %-KI = [0,54; 0,99]; p = 0,0204) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit der Chemotherapie.

Die Ergebnisse im FAS werden zusätzlich durch die Analysen der Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bestätigt (Tabelle 4-2). Für die Subgruppe der Patienten mit einem programmierten Zelltod Ligand 1 (PD-L1)-Status ≥ 1 % zeigte sich auch zum finalen Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil im nicht-adjustierten Gesamtüberleben

zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen Chemotherapie. So wurde im Verumarm (N = 140) ein medianes Gesamtüberleben von 36,9 Monate (95 %-KI = [26,3; n.b.]) erreicht, bei 22,7 Monaten (95 %-KI = [15,7; 27,9]) im Kontrollarm (N = 140). Das Sterberisiko der Patienten im Verumarm war um 32 % reduziert (HR = 0,68; 95 %-KI = [0,50; 0,94]; p = 0,0187).

Bereits zum primären Datenschnitt (15. April 2024) zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit einem PD-L1-Status von ≥ 1 % im Gesamtüberleben, sowohl ohne Adjustierung als auch unter Adjustierung des Crossovers. In dieser Subgruppe zeigten sich somit konsistente und gleichgerichtete Effekte, die mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation übereinstimmen und die Robustheit des beobachteten Behandlungsvorteils weiter verdeutlichen.

Die Anwendung verschiedener statistischer Methoden zur Crossover-Adjustierung demonstrieren die Robustheit und die Aussagekraft der Ergebnisse, die sich sowohl im FAS zum letzten verfügbaren Datenschnitt, als auch in der Subgruppe mit einem PD-L1-Status von ≥ 1 % zeigen. Insgesamt unterstreichen alle vorgelegten Analysen die Überlegenheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens und stärken die Evidenzbasis für dessen Einsatz als bevorzugte Erstlinientherapie im SCAC.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (engl. progression survival, PFS) der Patienten des FAS betrug im Verumarm (N = 154) zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 9,3 Monate (95 %-KI = [7,5; 11,3]) und im Kontrollarm (N = 154) 7,4 Monate (95 %-KI = [7,1; 7,7]). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm um 37 % reduziert (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,84]). Dieser Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin ist statistisch signifikant (p = 0,0006) und wurde konsistent über alle Sensitivitätsanalysen hinweg bestätigt. Auch in der Subgruppenanalyse zeigten die Patienten im Verumarm ein statistisch signifikant verringertes Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden.

Die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel führte zu einem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben der Patienten. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt PFS **ein Hinweis für einen beträchtlichen**

Zusatznutzen von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der visuelle Analogskala des European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D VAS) und der Symptomskalen des European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Anal Cancer (EORTC QLQ-ANL27) erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienarmen der Studie POD1UM-303 traten zum finalen Datenschnitt im FAS bei allen Patienten nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Schwere UE (OR = 1,54; 95 %-KI = [0,87; 2,73]; RR = 1,09; 95 %-KI = [0,97; 1,22]; p = 0,1352) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (OR = 1,42; 95 %-KI = [0,90; 2,24]; RR = 1,22; 95 %-KI = [0,94; 1,58]; p = 0,1300) wurden ohne statistisch signifikante Unterschiede in beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet. Auch hinsichtlich der Gesamtinzidenz von UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich bei therapiebedingten Studienabbrüchen war ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Verumarms erkennbar. Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde im Verumarm bei 18 Patienten (11,7 %) und im Kontrollarm bei 4 Patienten (2,6 %) verzeichnet. Das OR lag bei 4,90 (95 %-KI = [1,62; 14,83]), das RR bei 4,44 (95 %-KI = [1,54; 12,82]) und der p-Wert bei 0,0022. Bei Betrachtung der Abbruchgründe auf Ebene der Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und klassifiziert nach bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Häufigkeit und des

Schweregrads der UE. Die beobachteten UE lassen somit keine Hinweise auf eine zusätzliche Toxizität durch Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erkennen. Es liegen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares und grundsätzlich mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vergleichbares Sicherheitsprofil. In den Gesamtraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für UE, schwere UE und SUE. Auch auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Kombinationstherapie mit Retifanlimab. Dabei handelte es sich zumeist um milde und gut therapierbare UE, während schwere UE und SUE lediglich vereinzelt beobachtet wurden. Die Behandlung mit Retifanlimab wird insgesamt von den Patienten gut vertragen und das Sicherheitsprofil entspricht weitgehend dem, was auch bei anderen Kombinationen aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren beobachtet wird (5).

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten der Zielpopulation in der Kategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Fazit zum medizinischen Nutzen

Das fortgeschrittene SCAC ist durch eine hohe Rezidivrate, frühe Metastasierung und eine insgesamt schlechte Prognose gekennzeichnet. Spezifisch zugelassene, evidenzbasierte Therapien standen bislang nicht zur Verfügung. Die Krankheitsprogression geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose und Lebensqualität einher. Vor diesem Hintergrund ergibt sich ein deutlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf: Es werden dringend neue, zugelassene Therapien benötigt, die das Überleben verlängern, die Lebensqualität erhalten und auf belastbarer klinischer Evidenz basieren. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der zulassungsrelevanten Studie POD1UM-303, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie mit hohem Evidenzgrad.

Es zeigen sich für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber dem therapeutischen Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehend aus einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel deutliche Behandlungsvorteile in mehreren patientenrelevanten Endpunkten. Dadurch wird die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch dieses neue Therapieregime deutlich:

- Das Gesamtüberleben der Patienten im Verumarm war im Vergleich zum Kontrollarm verlängert. Im finalen Datenschnitt zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 10,6 Monaten. Dieser Effekt war nach Adjustierung für das Crossover mittels RPSFT- und IPCW-Methode statistisch signifikant. Zum abschließenden Safety-Datenschnitt zeigte sich darüber hinaus bereits ohne Adjustierung ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im FAS zugunsten von Retifanlimab.

- Weiterhin zeigten sich in Bezug auf das PFS statistisch signifikante Effekte zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit der Chemotherapie. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm zum finalen Datenschnitt um 38 % reduziert.

- Für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % zeigten sich sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim PFS statistisch signifikante Vorteile. Die Interaktions-p-Werte waren in keiner der durchgeführten Analysen signifikant, sodass keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vorliegen. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bestätigen die Vorteile in der Gesamtpopulation und unterstreichen die Robustheit und Aussagekraft der Studienergebnisse zum Zusatznutzen.

- Unter der Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeigte sich keine relevante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Lebensqualität weitgehend bewahrt wird und sich nicht wesentlich von der im Kontrollarm unterscheidet.

- Es wurden keine relevanten zusätzlichen Risiken identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen an einen PD-1-Inhibitor und steht im Einklang mit den umfangreichen Daten zu anderen Kombinationen aus Chemotherapie und PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Retifanlimab zur Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel trotz deutlicher Steigerung der Effektivität keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Während sich die bisherige Evidenz zu zielgerichteten Therapien und Checkpoint-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend auf kleine Fallserien sowie einarmige Studien stützte, liegt mit der Studie POD1UM-303 erstmals eine methodisch hochwertige, kontrollierte Datengrundlage vor. Auf dieser Basis steht mit Retifanlimab erstmals eine zugelassene, klinisch wirksame und evidenzbasierte Therapieoption für SCAC zur Verfügung. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ist davon auszugehen, dass Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel einen neuen Standard of Care im definierten Anwendungsgebiet begründet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

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 Dossiers 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

Retifanlimab (ZYNYZ®) wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal

rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, SCAC) (1).

Im vorliegenden Modul 4 soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel anhand patientenrelevanter Endpunkte bestimmt werden.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Retifanlimab umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Retifanlimab wird laut Produktinformation mit einer Dosierung von 500 mg an Tag 1 jedes Zyklus von 28 Tagen angewendet. Die Dosierung erfolgt für Carboplatin als gemäß der Calvert-Formel mit einer Ziel-Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) von 5 mg/ml pro Minute bis zu einer maximalen Dosis von 750 mg an Tag 1 jedes Zyklus und für Paclitaxel 80 mg/m^2 jeweils an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 jedes Zyklus. Die Intervention wurde in der zulassungsrelevanten Studie POD1UM-303 gemäß der Fachinformationen umgesetzt.

Vergleichstherapie

Es handelt sich bei Retifanlimab (ZYNYZ®) um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Es wird auf die Darstellung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung verzichtet (6, 7).

Endpunkte

Zur Bestimmung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Die Nutzenbewertung vom zu bewertenden Arzneimittel erfolgt auf Basis der zulassungsrelevanten, randomisierten, kontrollierten Studie POD1UM-303. In dieser Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber Placebo + Carboplatin + Paclitaxel 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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dosierungen gemäß jeweiliger Fachinformationen.	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, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
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 Anhang 4-A 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 RCT 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-A). Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 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 Dossiervorlage wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und Clinical Trials Information System (CTIS, https://euclinicaltrials.eu/) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die für die Studienregistersuche verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-B abgebildet.

Zusätzlich wurde eine Studiensuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Registern Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 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 –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in 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 G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17.02.2026 durchgeführt. Gemäß der Dossiervorlage 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 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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-Statements[4] 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 der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie POD1UM-303 wurde in Übereinstimmung mit den methodischen Anforderungen des G-BA, Abschnitt 4.3.1.2 und den entsprechenden Anhängen dargestellt. Da es sich bei der Studie POD1UM-303 um eine RCT handelt, erfolgt dies nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials) in Anhang 4-E. Für die Darstellung des Studiendesigns und der angewandten Methodik wurden sämtliche relevanten Dokumente als Informationsquellen

[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.

berücksichtigt, einschließlich des Studienprotokolls, des Studienberichts sowie des statistischen Analyseplans (2, 4, 8, 9).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (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 des metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals erfolgt anhand der nachfolgend dargestellten patientenrelevanten Endpunkte. Grundlage der Endpunktdarstellung ist die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie POD1UM-303, in der die Behandlung von Patienten mit SCAC mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel evaluiert wurde (2, 4, 8, 9).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

Tabelle 4-4: 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 (%)
Ethnischer Hintergrund	Weiß / kaukasisch Schwarz / afroamerikanisch Asiatisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner Chinesisch Verschiedene Sonstige Nicht berichtet Fehlend	n (%)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino Nicht hispanisch oder Latino Nicht berichtet Unbekannt Fehlend	n (%)
Geographische Region	Europa Rest der Welt	n (%)
Körpergewicht (kg)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Körpergröße (cm)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Body-Mass-Index (BMI)[a]	-	n MW (SD) Median (Min; Max)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Krankheitscharakteristika		
Metastasierungsstatus (zur Baseline)	M0 M1 Fehlend	n (%)
PD-L1-Status	≥ 1 % < 1 % Fehlend	n (%)
Vorherige Therapie[b] erhalten?	Ja Nein Fehlend	n (%)
Vorherige Strahlentherapie erhalten?	Ja Nein Fehlend	n (%)
Vorherige operative Therapie erhalten?	Ja Nein Fehlend	n (%)
Symptome von Hirnmetastasen vorhanden?	Ja Nein Fehlend	n (%)
Lokalisation der Erkrankung	Nebennieren Anus / Analkanal Aszites Knochen Knochenmark Brust Zervix / Gebärmutterhals ZNS / Gehirn ZNS / Rückenmark Dickdarm Ösophagus Kopf-Hals-Bereich Niere Leber Lunge Lymphknoten Omentum / Peritoneum Eierstöcke Bauchspeicheldrüse Becken Pleuraerguss Rektum Haut oder Subkutangewebe Dünndarm	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
	Weichteilgewebe Milz Magen Gebärmutter Vagina Sonstige	
Stadium nach Einteilung des AJCC (zur Baseline)	Stadium 0 Stadium I Stadium IIA Stadium IIB Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC Stadium IV Fehlend	n (%)
Tumorstadium (zur Baseline)	TX T0 Tis T1 T2 T3 T4 Fehlend	n (%)
Lymphknotenstatus (zur Baseline)	NX N0 N1 N1A N1B N1C Fehlend	n (%)
HPV-Status – lokal bestimmt	Positiv Negativ Unbekannt Fehlend	n (%)
P16-Status – zentral bestimmt	Positiv Negativ Unbekannt oder fehlend	n (%)
Zeit seit der SCAC-Erstdiagnose (Tage)		n (%)
ECOG-Status	0 1 fehlend	n (%)
HIV-Status	Positiv	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
	Negativ oder unbekannt	
Lebermetastasen vorhanden	Ja Nein	n (%)
Ausmaß der Erkrankung gemäß IRT-System	Lokal rezidiviert Metastasiert	n (%)
a: Der Body-Mass-Index wurde wie folgt berechnet: BMI (kg/m²) = [Gewicht (kg)] / [Körpergröße (m)]² b: Die vorherige Therapie ist eine Radiochemotherapie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

Detaillierte Angaben zu den aufgeführten Patientencharakteristika sind 4.3.1.2.1 zu entnehmen (2).

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-303 erhobenen Endpunkte und Operationalisierungen entsprechen standardmäßig angewendeten Erhebungen im Anwendungsgebiet der Onkologie und des metastasierten SCAC. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargelegten Endpunkte (Tabelle 4-5) 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 4-5: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	POD1UM-303
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
		Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode	X2
		Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode	X2
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1	Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch das BICR	X1
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	XE
		EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	XE
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)	EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	XE
	EORTC QLQ for Anal Cancer (ANL27)	EORTC QLQ-ANL27	XE
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse		X2

X1: Primärer Endpunkt; X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 8, 9)

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie POD1UM-303 definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (2, 8, 9).

In der Studie POD1UM-303 wechselte ein erheblicher Anteil der Patienten (77/154 Patienten) aus dem Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) aufgrund der Krankheitsprogression des SCAC in den Verumarm. Dieser Therapiewechsel kann die Schätzung des Endpunkts Gesamtüberleben beeinflussen. Das durch den Wechsel verlängerte Überleben im Kontrollarm führt somit zu einer systematischen Überschätzung des Therapieeffekts der ursprünglichen Kontrollbehandlung. Zur Berücksichtigung dieser Verzerrung wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die RPSFT-Methode sowie die IPCW-Methode.

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 zweifelsfrei gegeben sind.

Patientenrelevanz

Entsprechend des § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA gilt die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere für die Behandlung onkologischer Erkrankungen wie dem SCAC als patientenrelevanter Endpunkt (10-12).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 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, 8, 9, 13). Patienten, bei denen keine Progression oder Tod festgestellt wurde, sowie Patienten, die aus der Studie ausschieden oder eine neue Tumortherapie begannen, wurden zum Zeitpunkt der letzten validen radiologischen Untersuchung zensiert. Teilnehmer ohne verwertbare Ausgangs- oder Folgeuntersuchungen wurden bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Operationalisiert wird das PFS als

- PFS – erhoben durch das BICR,
- PFS – unstratifizierte Analyse,
- PFS – unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln und

- PFS – erhoben durch den Prüfarzt.

Die empfohlene Methode zur Messung und Bewertung der Tumorlast war eine Untersuchung mittels bildgebender Verfahren, anhand von objektiven und klar definierten Kriterien nach RECIST v1.1. Die Bildgebung sollte standardisiert durchgeführt werden, vorzugsweise mittels Computertomographie (CT). Alternative bildgebende Verfahren einschließlich fotografischer Bildgebung wie beispielsweise die Magnetresonanztomographie (MRT) waren zulässig, sofern die Methodik mit RECIST v1.1 übereinstimmte (2, 8).

PFS stellt einen in onkologischen Erkrankungen etablierten und allgemein von Zulassungsbehörden sowie klinischen Experten anerkannten Endpunkt dar, welcher eine wichtige Rolle für die Therapieentscheidung in der Praxis spielt (14, 15). In der Studie POD1UM-303 wurde das PFS anhand eindeutiger, valider und im Studienprotokoll präspezifizierter Kriterien erfasst (2, 8, 9). Die Erhebung des Endpunkts PFS ist somit als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Das SCAC ist insbesondere in fortgeschrittenen Stadien durch eine hohe Rezidivrate und eine ungünstige Prognose gekennzeichnet (siehe Modul 3). In diesem Kontext gewinnt die Kontrolle des Krankheitsverlaufs zunehmend an Bedeutung, da eine kurative Tumorentfernung meist nicht mehr möglich ist (16-18). Ziel der Therapie ist daher die Verhinderung von Krankheitsprogression und Metastasierung, da diese mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose einhergehen (16, 19).

Das PFS stellt in diesem Zusammenhang einen zentralen klinischen Endpunkt dar. Es beschreibt den Zeitraum, in dem die Erkrankung unter Therapie unverändert bleibt, ohne nachweisbare Tumorprogression oder das Auftreten neuer Metastasen. Eine Verlängerung des PFS ist ein Indikator für eine effektive Krankheitsstabilisierung und wird von Zulassungsbehörden wie der European Medicines Agency (EMA) als patientenrelevanter Endpunkt in der Onkologie anerkannt (14). Insbesondere in Studien mit Crossover-Design, bei denen Patienten nach Progression aus dem Kontroll- in den Verumarm wechseln, kann die Aussagekraft des Gesamtüberlebens eingeschränkt sein. In solchen Fällen gewinnt das PFS als stabiler und direkt erfassbarer Endpunkt an Bedeutung, da es unabhängig vom Therapiewechsel belastbare Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie ermöglicht (14).

Die klinische Relevanz des PFS wird zudem dadurch verdeutlicht, dass mit fortschreitenden Therapielinien zunehmend weniger wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Nach Progression unter Erstlinientherapie sind die weiteren Therapieoptionen begrenzt und das Ansprechen auf Zweitlinientherapien ist oft geringer (16, 20-24). Aufgrund fehlender evidenzbasierter Therapieoptionen bleibt häufig lediglich die Möglichkeit einer palliativen Behandlung mit dem Ziel, das Leiden der Patienten am Lebensende zu lindern (16, 25).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter anderem anhand der etablierten EQ-5D VAS zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.3) (2, 8, 9). 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) (26). Der EQ-5D wird international als validiertes, generisches Messinstrument im onkologischen Kontext eingesetzt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (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 Merkelzell-Karzinom sowie beim Melanom, als geeignet und valide anerkannt (27, 28). Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes Instrument mit hoher Anwendungsfreundlichkeit. Sie wurde länderübergreifend sowie für verschiedene demografische und klinische Zielgruppen validiert (26). 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 (29, 30).

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 Merkelzell-karzinom (engl. Merkel cell carcinoma, MCC) sowie bei im Verfahren zu Pembrolizumab beim Melanom (27, 28).

Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen)

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen) wird aufgrund unzureichender Rücklaufquoten supportiv dargestellt und wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand der Symptomskalen des standardisierten Messinstruments EORTC QLQ-C30 Version 3.0 zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4) (2, 8, 9). Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein generisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument. Der EORTC QLQ-C30 ist ein multidimensionales, spezifisch bei onkologischen Erkrankungen eingesetztes Instrument, welches zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt wurde. Der Fragebogen setzt sich aus neun Symptomskalen, fünf Funktionsskalen und einer Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus

zusammen. Die Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, während die weiteren Skalen nach Methodik des G-BA der Kategorie Lebensqualität zugeordnet werden (siehe unten bei der Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen).

Der aktuelle Gesundheitszustand wird anhand einer Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten bewertet: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht 1 bis 4 Punkten). Dabei werden neun Symptomskalen erfasst: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Der EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in onkologischen Studien (31-33). Des Weiteren wurde der Fragebogen bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen vom G-BA und IQWiG als valides Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (34-37).

In der hier vorliegenden Studie POD1UM-303 erfolgte die Auswertung gemäß der 3. Edition des Bewertungsbogens (engl. EORTC QLQ-C30 scoring manual) über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen in Werte von 0 bis 100 (38). Ein höherer Wert der Symptomskalen stellt dabei ein höheres Maß an Symptomatik bzw. Problemen dar.

Patientenrelevanz

Anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wird im Rahmen der RCT POD1UM-303 die Symptomatik der Patienten unter Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erfasst. Symptomatik ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant anzusehen (11). Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden vom GBA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Onkologie wie beispielsweise bei Mamma- oder Ovarialkarzinom in der Kategorie Morbidität als patientenrelevant anerkannt (35, 37).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen)

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Absatz 4.3.1.3.5) (2, 8, 9).

Die Lebensqualität wird anhand von einer Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus und fünf Funktionsskalen erfasst: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und psychologische Funktion. Die Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand umfasst 7 Antwortmöglichkeiten von sehr schlecht (1 Punkt), bis ausgezeichnet (7 Punkte). Die Erhebung und Auswertung der Funktionsskalen erfolgt analog der Beschreibung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (s.o.). Dabei steht ein höherer Skalenwert bei den

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 jedoch für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels insbesondere durch die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, durch Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen (10, 11). Da durch den Endpunkt EORTC QLQ-C30 die Gesundheits- und Lebensqualität der Patienten erhoben wurde, wird dieser als patientenrelevant eingestuft. Die Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurden vom G-BA bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen wie beispielsweise dem Mamma- oder Ovarialkarzinom als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität akzeptiert (35, 37).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der Skalen des European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Anal Cancer (EORTC QLQ-ANL27) zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6) (2, 8, 9). Beim EORTC QLQ-ANL27 handelt es sich um ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Analkarzinom, welcher ergänzend zum EORTC QLQ-C-30 verwendet wird (39). Der Fragebogen enthält 27 Fragen mit vier Skalen zur Bewertung funktioneller Aspekte (Darmfunktion (ohne Stoma), Darmfunktion (Stoma), sexuell (männlich), sexuell (weiblich)) sowie fünf Skalen zur Bewertung einzelner Symptome (Schmerzen/Unwohlsein, Stomapflege, häufiges Wasserlassen, Schwellungen in den Beinen/Knöcheln, in der Nähe einer Toilette sein müssen, sich öfter reinigen müssen und Aktivitäten planen). Alle Skalen und Item-Messungen reichen von 1 bis 4. Eine hohe Punktzahl für die Skalen steht für ein hohes Maß an Symptomen oder eine größere funktionelle Beeinträchtigung.

Der EORTC QLQ-ANL27 ist der erste validierte Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Analkrebs (39-41). Die internationale Validierungsstudie bestätigt seine psychometrische Qualität, Anwendbarkeit und Relevanz über verschiedene Krankheits- und Behandlungsphasen hinweg. Die Skalen zeigen eine gute interne Konsistenz (Cronbach‘s $\alpha \geq 0.71$) und zufriedenstellende Test-Retest-Reliabilität ($ICC \geq 0{,}70$) (40). Die Validität wurde durch erwartungsgemäße Korrelationen mit dem generischen EORTC QLQ-C30 gestützt. Besonders belastende Symptome wie Darmbeschwerden und sexuelle Einschränkungen wurden zuverlässig erfasst. Die Skalen für Stoma-bezogene Symptome blieben aufgrund geringer Fallzahlen unzureichend getestet, basieren jedoch auf bereits validierten Items aus dem EORTC QLQ-CR29, einem validierten

Fragebogen zur Erhebung der Erfassung von der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit kolorektalem Krebs.

Nähere Informationen zu den Erhebungszeitpunkten und der methodischen Umsetzung sind im Abschnitt 4.3.1.3.6 beschrieben.

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels insbesondere durch die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, durch Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen (10, 11). Da durch den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-ANL27 die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten erhoben wurde, wird dieser als patientenrelevant eingestuft.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der Studie POD1UM-303 wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mithilfe der unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1 kodiert. Im vorliegenden Nutzendossier wird die Häufigkeit des Auftretens von UE sowie deren Schweregrad beurteilt. Die Einschätzung des Schweregrades der UEs basiert auf den Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der Version 5.0 des National Cancer Instituts (NCI). Gemäß den MedDRA-Richtlinien werden die UEs zudem nach SOC und PT klassifiziert.

Ein UE war in der Studie POD1UM-303 definiert als jede nachteilige medizinische Erscheinung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7) (8). In der Studie POD1UM-303 wurden alle UE in einen elektronischen Fallberichtformular (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 26.1 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 POD1UM-303 somit valide.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 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 (10, 11).

4.2.5.2.3 Analysepopulation

Die Analysen für die in 4.2.5.2.2 beschriebenen Endpunkte wurden für folgende Analyse-Populationen durchgeführt:

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer (N = 308). Gemäß dem Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip wurden die Studienteilnehmer entsprechend der im Rahmen der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppen und Strata analysiert. Das FAS bildet die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen und dient zudem der Zusammenfassung von demografischen Daten, der Baseline-Charakteristika und dem Studienverlauf der Studienteilnehmenden.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Medikation erhalten haben. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte basierend auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung, unabhängig von der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Alle Sicherheitsanalysen wurden anhand der Safety-Population durchgeführt.

Crossover Analysis Set (CAS)

Das CAS umfasst alle Studienteilnehmer, die ursprünglich Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) zugewiesen wurden, mindestens eine Dosis Placebo erhalten haben und anschließend im Rahmen des Crossovers mindestens eine Dosis Retifanlimab erhielten. Die CAS-Population wurde für alle Analysen während der Crossover-Behandlungsphase verwendet.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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 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 verwendet[8] 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 ≥ 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.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] 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.

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.

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.

Im vorliegenden Dossier werden Sensitivitätsanalysen der Studie POD1UM-303 für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS dargestellt.

Gesamtüberleben

In der Studie POD1UM-303 wechselte ein erheblicher Anteil der Patienten (77 von 154 Patienten) aus dem Kontrollarm (Placebo plus Carboplatin und Paclitaxel) aufgrund der Krankheitsprogression des SCAC in den Retifanlimab-Arm. Dieser Therapiewechsel kann die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben beeinflussen. Das durch den Wechsel der Patienten verlängerte Überleben im Kontrollarm führt somit zu einer systematischen Überschätzung des Therapieeffekts der ursprünglichen Kontrollbehandlung. Zur Berücksichtigung dieser Verzerrung wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- RPSFT-Methode sowie
- IPCW-Methode.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt PFS werden folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- PFS – unstratifizierte Analyse,
- PFS – unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln und
- PFS – erhoben durch den Prüfarzt.

Bei der unstratifizierten Analyse des PFS wurde das PFS mittels Log-Rank-Test als alternativer statistischer Ansatz dargestellt, um die Unabhängigkeit der Resultate von Stratifikationsfaktoren zu evaluieren.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse des PFS unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln (erweiterte Ereignisdefinition) wurden klare Kriterien für Progression und Zensierung angewendet: Patienten ohne Baseline-Befund oder ohne verwertbare Nachuntersuchung sollten am Tag der Randomisierung zensiert werden. Eine dokumentierte Progression zwischen geplanten Untersuchungen sollte mit dem Datum der ersten objektiven Feststellung als Ereignis gewertet werden. Lag keine Progression vor, sollte die Zensierung zum Datum der letzten gültigen radiologischen Untersuchung erfolgen. Studienabbrüche aufgrund klinischer Verschlechterung sollten als Progression gelten, während Abbrüche aus anderen Gründen zur Zensierung führen sollten. Der Beginn einer neuen Tumortherapie sollte ebenfalls zur Zensierung führen, und zwar zum letzten validen radiologischen Zeitpunkt vor Therapiebeginn. Todesfälle vor oder zwischen adäquaten Untersuchungen sollten als Progression gewertet werden, wobei das Todesdatum als Ereigniszeitpunkt dient. Bei Tod oder dokumentierter Progression nach dem Versäumen von zwei oder mehr geplanten Untersuchungen sollte das entsprechende Datum als Progressionszeitpunkt herangezogen werden.

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.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die folgende Subgruppenanalyse dargestellt:

- PD-L1-Status (≥ 1 %; < 1 %)

Die Wahl des PD-L1-Status als Subgruppenmerkmal basiert auf dem Wirkmechanismus des PD-1-Inhibitors Retifanlimab (siehe Modul 2). Der Wirkmechanismus von Retifanlimab beruht auf der Bindung an den PD-1-Rezeptor, wodurch die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden PD-L1/2 inhibiert wird. Daher ist die Analyse dieser Subgruppe für die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens besonders relevant.

Um sicherzustellen, dass Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht ausschließlich bei bestimmten Patientengruppen wirksam ist, wurden zusätzlich zu den a priori

geplanten Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status für Gesamtüberleben und PFS auch die Ergebnisse aller weiteren Endpunkte für diese Subgruppe post hoc ausgewertet und der Interaktions-p-Wert berechnet. Der PD-L1-Status wurde auch als Stratifikationsfaktor in der Studie verwendet.

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 Analysemethode darstellen[10]. 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 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 netmeta[14] 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 ist[15].

[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.
[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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 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.

[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.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer** **Gegebenen-falls Datenschnitt**	**Therapiearme**
POD1UM-303	ja	ja	abgeschlossen	Studienstart: 12.01.2021 Studienende: 26.09.2025 Datenschnitte: 15. April 2024 (primäre Analyse) 01. August 2025 (finaler Datenschnitt) 26. September 2025 (letzter Safety-Datenschnitt)	Arm A: Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Arm B: Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Informationen in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 17.02.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 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 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen 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.

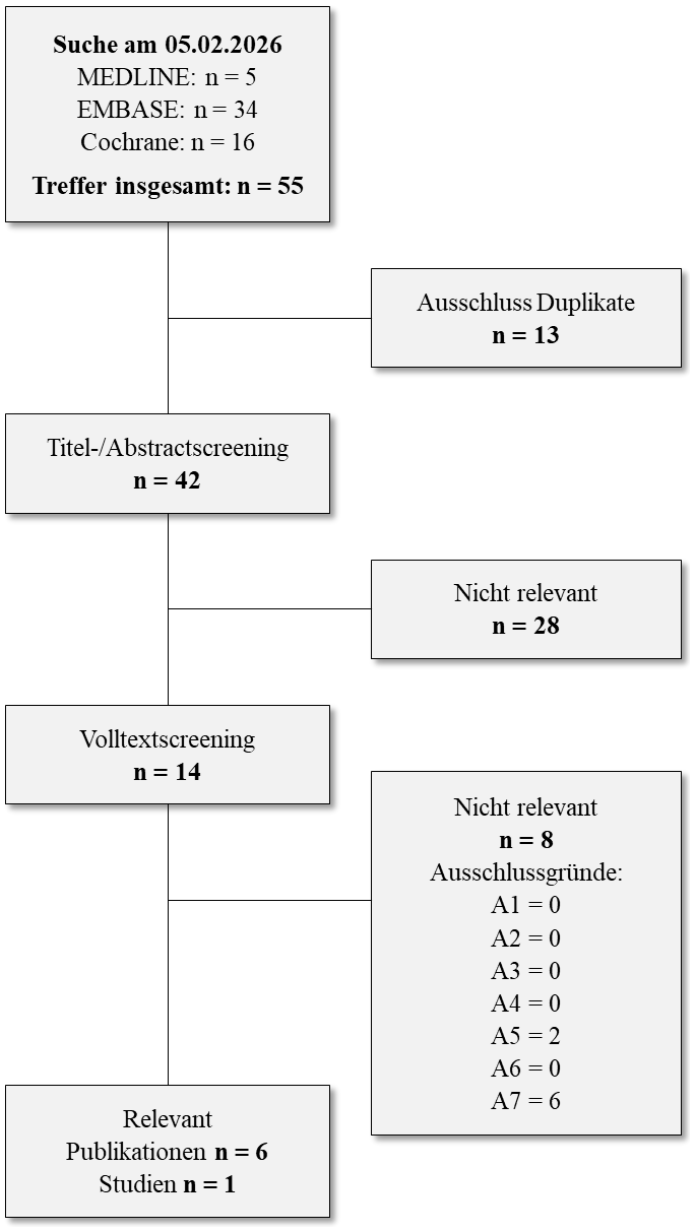

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde am 05.02.2026 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Nach Ausschluss von 13 Duplikaten wurden 42 Suchtreffer im Titel- und Abstractscreening geprüft. Es wurden 28 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass die verbleibenden 14 Treffer im Volltext gesichtet wurden. Acht dieser Treffer wurden als nicht relevant eingestuft (siehe dazu Anhang 4-C). Insgesamt wurden 6 relevante Suchtreffer identifiziert. Dabei handelt es sich um 2 Publikationen und 4 Studienregistereinträge zur Zulassungsstudie POD1UM-303 (Abbildung 4-1) (42-47).

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 Studienregiste/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 4-6) 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 4-8: 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)
POD1UM-303	NCT04472429 (48)	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2020-000826-24 (49)	ja	ja	
	CTIS 2024-512331-72-00 (50)	ja	ja	
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 17.02.2026. Im Rahmen der Studienregistersuche wurden die Registereinträge zur Studie POD1UM-303 in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS als relevante Suchtreffer identifiziert.

Die Suche nach der als relevant eingestuften Studie POD1UM-303 in dem Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem lieferte keine zusätzlichen Einträge zu dieser Studie.

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 4-6) 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 4-9: 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/Studienergebnis-datenbanken 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 4-9 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 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-303 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-303.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsorte 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						
POD1UM-303	ja	ja	nein	ja	ja (48-50)	ja (42-47)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT 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-303 (Retifanlimab)	RCT, doppelt verblindet, parallel, crossover	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit inoperablem lokal rezidivieren-dem oder metastasiertem SCAC, ohne vorherige Behandlung mit einer systematischen Chemotherapie	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel**: (N = 154) **Placebo + Carboplatin + Paclitaxel**: (N = 154) **Crossover:** Placebo auf Retifanlimab 500 mg Monotherapie (N = 69)	**Screening:** 28 Tage **Behandlungsdauer:** Bis zu 1 Jahr, 13 Zyklen á 28 Tage **Crossover Zeitraum:** Bis zu 1 Jahr **Safety-Follow-Up:** 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments oder Beginn einer nachfolgenden Therapielinie, 90 Tage für immunvermittelte UE. **Krankheits-Follow-Up:** Bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, zum zweiten PD zum Tod, zum Studienende oder zum Lost-To-Follow-Up. **Survival-Follow-Up:** Bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Abschluss der Studie. **1. Datenschnitt:** 15. April 2024 (primäre Analyse) **Finaler Datenschnitt:** 01. August 2025 **Letzter Safety-Datenschnitt:** 26. September 2025	**Ort:** 70 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Japan, Norwegen, Puerto Rico, Schweden, USA **Zeitraum:** Studienstart: 12.01.2021 Studienende: 26.09.2025	**Primärer Endpunkt:** • PFS **Sekundäre und explorative Endpunkte:** • OS • DoR • DCR • ORR • EQ-5D VAS • EORTC QLQ -C30 • EORTC QLQ -ANL27 • UE Detaillierte Angaben zu den Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 4, 8, 9)						

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

Studie	**Verumarm mit Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel**	**Kontrollarm mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***	
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Retifanlimab** (i. v.) 500 mg an Tag 1 jedes Zyklus[a]	**Placebo** (i. v.) Äquivalent zu 500 mg Retifanlimab an Tag 1 jedes Zyklus[a]	Begleitmedikationen und -therapien, die nach dem Ermessen des Prüfarztes für die unterstützende Behandlung und im Interesse des Patienten als notwendig erachtet wurden, waren zulässig.	
	Carboplatin (i.v.) AUC 5 mg/ml pro Minute Maximaldosis 750 mg an Tag 1 jedes Zyklus[a] (bis zu 6 Zyklen/ 6 Monate/ 24 Wochen)		Vor der Verabreichung von Carboplatin sollten die Teilnehmer gemäß den institutionellen Richtlinien, der Praxis des Prüfarztes, den lokalen Verschreibungsinformationen oder den Behandlungsstandards geeignete Prämedikationen erhalten.	Bei HIV-positiven Studienteilnehmern sollten vor der Verabreichung und während der gesamten Studie Konsultationen stattfinden, um mögliche Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Änderungen bei der Verabreichung von HIV-Medikamenten, insbesondere Proteaseinhibitoren, festzustellen.
	Paclitaxel (i.v.) 80 mg/m² jeweils an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 jedes Zyklus[a] (bis zu 6 Zyklen/ 6 Monate/ 24 Wochen)		Alle Teilnehmer sollten mit oralen oder intravenösen Glucocorticoiden und Antihistaminika entsprechend der zugelassenen Etikettierung und/oder Standardpraxis eingestellt werden. Zusätzliche Prämedikationen sollten gemäß der gängigen Praxis verabreicht werden.	

a: Ein Zyklus entspricht 28 Kalendertagen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 8, 9)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

Merkmal	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n	154	154
Mittel (SD)	61,1 (10,51)	61,6 (9,81)
Median (Min; Max)	61 (35; 84)	62 (29; 86)
Altersgruppe 1, n (%)		
< 65 Jahre	100 (64,9)	96 (62,3)
≥ 65 Jahre	54 (35,1)	58 (37,7)
Altersgruppe 2, n (%)		
< 75 Jahre	137 (89,0)	140 (90,9)
≥ 75 Jahre	17 (11,0)	14 (9,1)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	36 (23,4)	50 (32,5)
Weiblich	118 (76,6)	104 (67,5)
Ethnischer Hintergrund, n (%)		
Weiß oder kaukasisch	137 (89,0)	132 (85,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,3)	3 (1,9)
Asiatisch	8 (5,2)	10 (6,5)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder sonstige pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Chinesisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschiedene	0 (0,0)	1 (0,6)
Sonstige	2 (1,3)	3 (1,9)
Nicht berichtet	3 (1,9)	5 (3,2)
Fehlend	2 (1,3)	0 (0,0)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	8 (5,2)	13 (8,4)
Nicht hispanisch oder Latino	132 (85,7)	129 (83,8)
Nicht berichtet	1 (0,6)	1 (0,6)
Unbekannt	11 (7,1)	10 (6,5)
Fehlend	2 (1,3)	1 (0,6)

Merkmal	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
Geographische Region		
Australien, Europa, Nordamerika, Vereinigtes Königreich	146 (94,8)	146 (94,8)
Rest der Welt	8 (5,2)	8 (5,2)
Körpergewicht (kg)		
n	154	154
Mittel (SD)	67,3 (17,022)	68,16 (17,208)
Median (Min; Max)	64 (33; 147,5)	64,65 (33, 118,4)
Körpergröße (cm)		
n	154	154
Mittel (SD)	165 (8,67)	166,3 (9,55)
Median (Min; Max)	164 (142; 189)	165,6 (143; 190)
Body-Mass-Index (kg/m^2)[a]		
n	154	154
Mittel	24,58 (5,182)	24,58 (5,589)
Median (Min; Max)	23,8 (12; 49,5)	23,67 (14,7; 42,8)
Krankheitscharakteristika		
Metastasierungsstatus zur Baseline, n (%)		
M0	27 (17,5)	26 (16,9)
M1	127 (82,5)	127 (82,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
PD-L1-Expressionsstatus, n (%)		
< 1 %	7 (4,5)	11 (7,1)
≥ 1 %	140 (90,9)	140 (90,9)
Fehlend	7 (4,5)	3 (1,9)
Vorherige Therapie[b], n (%)		
Ja	99 (64,3)	95 (61,7)
Nein	55 (35,7)	58 (37,7)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)		
Ja	113 (73,4)	104 (67,5)
Nein	41 (26,6)	49 (31,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
Vorherige operative Therapie, n (%)		
Ja	51 (33,1)	56 (36,4)

Merkmal	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
Nein	103 (66,9)	97 (63,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
Symptome von Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	154 (100)	153 (99,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
Lokalisation der Erkrankung, n (%)		
Nebennieren	1 (0,6)	3 (1,9)
Anus/ Analkanal	73 (47,4)	71 (46,1)
Aszites	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochen	19 (12,3)	8 (5,2)
Knochenmark	0 (0,0)	0 (0,0)
Brust	0 (0,0)	0 (0,0)
Zervix/ Gebärmutterhals	0 (0,0)	1 (0,6)
ZNS/ Gehirn	0 (0,0)	0 (0,0)
ZNS/ Rückenmark	0 (0,0)	0 (0,0)
Dickdarm	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagus	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopf-Hals-Bereich	1 (0,6)	1 (0,6)
Niere	1 (0,6)	1 (0,6)
Leber	55 (35,7)	55 (35,7)
Lunge	42 (27,3)	44 (28,6)
Lymphknoten	86 (55,8)	98 (63,6)
Omentum/ Peritoneum	6 (3,9)	7 (4,5)
Eierstöcke	0 (0,0)	0 (0,0)
Bauchspeicheldrüse	1 (0,6)	0 (0,0)
Becken	19 (12,3)	18 (11,7)
Pleuraerguss	1 (0,6)	1 (0,6)
Rektum	20 (13,0)	16 (10,4)
Haut oder Subkutangewebe	3 (1,9)	2 (1,3)
Dünndarm	0 (0,0)	1 (0,6)
Weichteilgewebe	6 (3,9)	5 (3,2)
Milz	0 (0,0)	2 (1,3)
Magen	0 (0,0)	0 (0,0)

Merkmal	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
Gebärmutter	2 (1,3)	1 (0,6)
Vagina	13 (8,4)	8 (5,2)
Sonstige	17 (11,0)	14 (9,1)
Stadium zur Baseline nach Einteilung des AJCC, n (%)		
Stadium 0	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium I	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIA	1 (0,6)	1 (0,6)
Stadium IIB	0 (0,0)	2 (1,3)
Stadium IIIA	9 (5,8)	10 (6,5)
Stadium IIIB	7 (4,5)	4 (2,6)
Stadium IIIC	7 (4,5)	6 (3,9)
Stadium IV	125 (81,2)	129 (83,8)
Fehlend	5 (3,2)	2 (1,3)
Tumorstadium zur Baseline, n (%)		
TX	50 (32,5)	66 (42,9)
T0	18 (11,7)	14 (9,1)
Tis	0 (0,0)	0 (0,0)
T1	7 (4,5)	3 (1,9)
T2	20 (13,0)	20 (13,0)
T3	18 (11,7)	21 (13,6)
T4	41 (26,6)	27 (17,5)
Fehlend	0 (0,0)	3 (1,9)
Lymphknotenstatus zur Baseline, n (%)		
NX	40 (26,0)	32 (20,8)
N0	41 (26,6)	31 (20,1)
N1	20 (13,0)	32 (20,8)
N1A	18 (11,7)	19 (12,3)
N1B	8 (5,2)	4 (2,6)
N1C	26 (16,9)	33 (21,4)
Fehlend	1 (0,6)	3 (1,9)
HPV-Status – lokal bestimmt, n (%)		
Positiv	28 (18,2)	29 (18,8)
Negativ	4 (2,6)	3 (1,9)
Unbekannt	2 (1,3)	0 (0,0)

Merkmal	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
Fehlend	120 (77,9)	122 (79,2)
P16-Status – zentral bestimmt, n (%)		
Positiv	74 (48,1)	76 (49,4)
Negativ	15 (9,7)	16 (10,4)
Unbekannt oder fehlend	65 (42,2)	62 (40,3)
Zeit seit der SCAC-Erstdiagnose (Tage)		
n	154	153
Mittel (SD)	616,8 (721,52)	616 (869,53)
Median (Min; Max)	389 (24; 4229)	349 (22; 6194)
ECOG-Status, n (%)		
0	86 (55,8)	82 (53,2)
1	68 (44,2)	71 (46,1)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
HIV-Status, n (%)		
Positiv	5 (3,2)	6 (3,9)
Negativ	149 (96,8)	148 (96,1)
Lebermetastasen vorhanden, n (%)		
Ja	56 (36,4)	55 (35,7)
Nein	98 (63,6)	99 (64,3)
Ausmaß der Erkrankung gemäß IRT-System, n (%)		
Lokal rezidiviert	27 (17,5)	28 (18,2)
Metastasiert	127 (82,5)	126 (81,8)

a: Der Body-Mass-Index wurde wie folgt berechnet: BMI (kg/m²) = [Gewicht (kg)] / [Körpergröße (m)]²
b: Die vorherige Therapie ist eine Radiochemotherapie.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (2)

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der anti-Krebs-Folgetherapien, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Patienten mit einer beliebigen anti-Krebs-Therapie nach Behandlung mit der Studienmedikation, n (%)	77 (50,0)	95 (61,7)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Acetylsalicylsäure	0 (0,0)	1 (0,6)
Alpelisib	0 (0,0)	1 (0,6)
Antineoplastika	0 (0,0)	1 (0,6)
Atazanavir	0 (0,0)	1 (0,6)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,6)
Avelumab	2 (1,3)	1 (0,6)
Irinotecan-Hydrochlorid	3 (1,9)	3 (1,9)
Calciumfolinat, Fluorouracil, Irinotecan-Hydrochlorid	4 (2,6)	1 (0,6)
Calciumfolinat, Fluorouracil, Irinotecan-Hydrochlorid, Panitumumab	0 (0,0)	1 (0,6)
Calciumlevofolinat	3 (1,9)	3 (1,9)
Capecitabin	11 (7,1)	25 (16,2)
Capecitabin, Mitomycin-C	1 (0,6)	0 (0,0)
Carboplatin	19 (12,3)	31 (20,1)
Carboplatin, Paclitaxel	2 (1,3)	1 (0,6)
Cetuximab	2 (1,3)	6 (3,9)
Cisplatin	23 (14,9)	23 (14,9)
Cisplatin, Docetaxel, Fluorouracil	1 (0,6)	0 (0,0)
Cisplatin, Fluorouracil	1 (0,6)	0 (0,0)
Cisplatin, Fluorouracil, Folinsäure	1 (0,6)	0 (0,0)
Cisplatin, Paclitaxel	0 (0,0)	1 (0,6)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	0 (0,0)	1 (0,6)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (0,6)
Docetaxel	8 (5,2)	6 (3,9)
Doxorubicin	1 (0,6)	1 (0,6)
Doxorubicinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,6)
Everolimus	0 (0,0)	1 (0,6)
Tyrosinkinase-Inhibitoren des Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR-TKIs)	0 (0,0)	1 (0,6)
Fluorouracil	37 (24,0)	43 (27,9)
Fluorouracil-Natrium	3 (1,9)	1 (0,6)
Fluorouracil, Folinsäure	0 (0,0)	1 (0,6)
Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin	3 (1,9)	1 (0,6)
Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin	1 (0,6)	0 (0,0)
Fluorouracil, Mitomycin-C	1 (0,6)	0 (0,0)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Folsäure	1 (0,6)	1 (0,6)
Folinsäure	7 (4,5)	10 (6,5)
FS 120	0 (0,0)	1 (0,6)
Gemcitabin	1 (0,6)	1 (0,6)
Gimeracil	0 (0,0)	1 (0,6)
Ifosfamid	1 (0,6)	0 (0,0)
Investigatives antineoplastische Arzneimittel	1 (0,6)	2 (1,3)
Investigatives Arzneimittel	1 (0,6)	1 (0,6)
Irinotecan	16 (10,4)	17 (11,0)
Irinotecanhydrochlorid	1 (0,6)	3 (1,9)
Levofolinat-Natrium	2 (1,3)	1 (0,6)
Levofolinsäure	1 (0,6)	4 (2,6)
Magnesiumsulfat, Natriumchlorid	1 (0,6)	0 (0,0)
Mesna	1 (0,6)	0 (0,0)
Methotrexat	1 (0,6)	2 (1,3)
Mitomycin-C	10 (6,5)	21 (13,6)
Nivolumab	3 (1,9)	8 (5,2)
Olaparib	1 (0,6)	1 (0,6)
Oxaliplatin	3 (1,9)	12 (7,8)
Paclitaxel	20 (13,0)	32 (20,8)
Panitumumab	2 (1,3)	0 (0,0)
Pembrolizumab	6 (3,9)	3 (1,9)
Strahlentherapie nach der Behandlung	23 (14,9)	39 (25,3)
Strahlentherapie	1 (0,6)	2 (1,3)
Regorafenib	2 (1,3)	1 (0,6)
Rucaparib	1 (0,6)	0 (0,0)
Tegafur	0 (0,0)	1 (0,6)
Trifluridin/Tipiracil	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastuzumab-Deruxtecan	1 (0,6)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (1,9)	13 (8,4)
Vinorelbin	0 (0,0)	2 (1,3)
Vinorelbin-Tartrat	0 (0,0)	1 (0,6)
VMD-928	0 (0,0)	1 (0,6)
Zoledronsäure-Monohydrat	1 (0,6)	0 (0,0)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Quelle: (3)		

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der ersten anti-Krebs-Folgetherapie, die nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Patienten mit einer beliebigen anti-Krebs-Therapie nach Behandlung mit der Studienmedikation, n (%)	77 (50,0)	93 (60,4)
Antineoplastika	0 (0,0)	1 (0,6)
Avelumab	1 (0,6)	0 (0,0)
Calciumlevofolinat	1 (0,6)	1 (0,6)
Calciumfolinat, Fluorouracil, Irinotecan-Hydrochlorid	2 (1,3)	0 (0,0)
Calciumfolinat, Fluorouracil, Irinotecan-Hydrochlorid, Panitumumab	0 (0,0)	1 (0,6)
Calciumlevofolinat	2 (1,3)	2 (1,3)
Capecitabin	7 (4,5)	16 (10,4)
Carboplatin	17 (11,0)	19 (12,3)
Carboplatin, Paclitaxel	1 (0,6)	0 (0,0)
Cetuximab	2 (1,3)	2 (1,3)
Cisplatin	13 (8,4)	14 (9,1)
Cisplatin, Docetaxel, Fluorouracil	1 (0,6)	0 (0,0)
Cisplatin, Fluorouracil	1 (0,6)	0 (0,0)
Cisplatin, Fluorouracil, Folinsäure	1 (0,6)	0 (0,0)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	0 (0,0)	1 (0,6)
Docetaxel	5 (3,2)	2 (1,3)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,6)
Fluorouracil	24 (15,6)	28 (18,2)
Fluorouracil-Natrium	1 (0,6)	0 (0,0)
Fluorouracil, Folinsäure	0 (0,0)	1 (0,6)
Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin	2 (1,3)	1 (0,6)
Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin	1 (0,6)	0 (0,0)
Fluorouracil, Mitomycin-C	1 (0,6)	0 (0,0)
Folsäure	0 (0,0)	1 (0,6)
Folinsäure	5 (3,2)	4 (2,6)

Name der Krebstherapie nach der Behandlung	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel
Gemcitabin	1 (0,6)	0 (0,0)
Ifosfamid	1 (0,6)	0 (0,0)
Investigatives antineoplastische Arzneimittel	0 (0,0)	1 (0,6)
Investigatives Arzneimittel	1 (0,6)	0 (0,0)
Irinotecan	12 (7,8)	7 (4,5)
Irinotecanhydrochlorid	0 (0,0)	2 (1,3)
Levofolinat-Natrium	0 (0,0)	1 (0,6)
Levofolinsäure	1 (0,6)	3 (1,9)
Magnesiumsulfat, Natriumchlorid	1 (0,6)	0 (0,0)
Mesna	1 (0,6)	0 (0,0)
Methotrexat	0 (0,0)	1 (0,6)
Mitomycin-C	7 (4,5)	15 (9,7)
Nivolumab	2 (1,3)	3 (1,9)
Olaparib	1 (0,6)	1 (0,6)
Oxaliplatin	1 (0,6)	6 (3,9)
Paclitaxel	14 (9,1)	19 (12,3)
Pembrolizumab	4 (2,6)	0 (0,0)
Regorafenib	1 (0,6)	0 (0,0)
Strahlentherapie	1 (0,6)	2 (1,3)
Strahlentherapie nach der Behandlung	14 (9,1)	30 (19,5)
Unbekannt	1 (0,6)	4 (2,6)
Vinorelbin	0 (0,0)	1 (0,6)
Quelle: (3)		

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 POD1UM-303

Die Studie POD1UM-303 wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit parallelem Design konzipiert. Die Allokation der Probanden erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels Randomisierung auf Einzelebene. Zur Sicherstellung einer ausgewogenen Verteilung relevanter prognostischer Faktoren wurde die Randomisierung stratifiziert nach, PD-L1-Expressionsstatus (< 1 % vs. ≥ 1 %), dem Ausmaß der Erkrankung (lokal rezidivierend vs. metastasierend) sowie der geografischen Region (Australien, Europäische Union, Nordamerika, Vereinigtes Königreich vs. Rest der Welt).

Bei der Studie POD1UM-303 handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, bei der ein Crossover in den Verumarm nach dokumentierter Krankheitsprogression gemäß den im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien erlaubt war. Die Verblindung umfasste sowohl Patienten, Sponsor als auch Prüfärzte, wodurch potenzielle Verzerrungen in der Bewertung der Endpunkte minimiert wurden.

Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bestehend aus Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) gegenüber einer Therapie aus Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem SCAC, die zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden.

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie wurde an insgesamt 70 Studienzentren verteilt über Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, dem Vereinigten Königreich, Italien, Japan, Norwegen, Puerto Rico, Schweden und den Vereinigten Staaten durchgeführt (Tabelle 4-11).

Studienphasen

Die Studie gliederte sich in vier Phasen: Das Screening, die randomisierte Behandlungsphase, eine optionale Crossover-Phase und die Nachbeobachtung (Sicherheit, Krankheitsstatus und Gesamtüberleben).

Im Rahmen der optionalen Crossover-Phase konnten Patienten, die initial Placebo in Kombination mit der Chemotherapie erhielten und einen durch das BICR bestätigten Krankheitsprogress gemäß den RECIST v1.1 aufwiesen, auf eine offene Behandlung mit Retifanlimab-Monotherapie über bis zu 13 Zyklen (je 28 Tage) wechseln, wobei eine maximale Therapiedauer von einem Jahr in beiden Armen nicht überschritten werden durfte. Die Entblindung erfolgte systemgestützt nach Genehmigung durch den Sponsor.

Das Safety-Follow-Up begann nach Absetzen aller Studienmedikamente und umfasste mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis. Bei geplanter Einleitung einer neuen Krebstherapie vor dem Safety-Follow-Up musste dieser vorab erfolgen. UE nach Beginn einer neuen Therapie wurden nicht als behandlungsassoziierte Ereignisse gewertet. Immunvermittelte UE wurden bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe von Retifanlimab oder Placebo dokumentiert.

Die Nachbeobachtung des Krankheitsstatus begann bei Therapieabbruch aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression. Die Patienten wurden bis zum Beginn einer neuen Therapie, zur zweiten Krankheitsprogression, zum Tod, Studienende oder Verlust der Nachverfolgbarkeit beobachtet. Die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben begann nach der letzten Verabreichung der Medikation, bestätigter Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie und wurde bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienabschluss fortgeführt.

Zeitraum und Datenschnitte

Die Studie POD1UM-303 begann am 12. November 2020 mit der ersten Dosis des ersten Patienten. In diesem Nutzendossier werden der primäre Datenschnitt (15. April 2024) und der finale Datenschnitt (1. August 2025) dargestellt. Beim primären Datenschnitt wurde der primäre Endpunkt PFS, die weiteren Morbiditäts-Endpunkte sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Es wurde darüber hinaus eine Interim-Analyse des OS durchgeführt. Der finale Datenschnitt erfolgte am entsprechend des Protokolls, nachdem mindestens 165 Todesfälle beobachtet wurden. Die Studie endete am 26. September 2025. Wie im Protokoll und durch die EU Clinical Trial Regulation definiert, erfolgte damit ein letzter globaler Datenschnitt zur Erhebung der Sicherheit in der Crossover-Phase der Studie nach LPLV am entsprechenden Tag. Die darin erhobenen Todesfälle wurden post-hoc analysiert, um das Gesamtüberleben zu berechnen (dargestellt in Abschnitt 4.3.1.3.1).

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 einem histologisch oder zytologisch bestätigtem inoperablen, lokal rezidivierenden oder metastasierenden SCAC. Eine vorherige systemische Therapie war nur unter bestimmten Bedingungen zulässig.

Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren oder einer kürzlich erfolgten Strahlentherapie, sofern damit verbundene Toxizitäten nicht vollständig abgeklungen waren. Außerdem ausgeschlossen waren Patienten mit pathologischen Laborwerten zum Screening, darunter hämatologische Parameter, Leberfunktionswerte oder eingeschränkter Nierenfunktion. Gleiches galt für Patienten mit gestörter Blutgerinnung. Darüber hinaus waren bestimmte Begleitmedikationen wie andere onkologische Therapien, immunsuppressive Behandlungen über Erhaltungsdosen hinaus, probiotische Nahrungsergänzungsmittel oder Lebendimpfstoffe während der Behandlung nicht zulässig.

Eine ausführliche Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie POD1UM-303 ist in Anhang 4-E aufgeführt.

Interventionen

Behandlung mit Retifanlimab

In der Studie POD1UM-303 wurde im Verumarm verblindet Retifanlimab in einer Dosierung von 500 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (-5/+15 Minuten) jeweils an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus verabreicht. Im Kontrollarm erhielten die Patienten ein dem Verum entsprechendes Liquid als Placebo. Die Behandlung mit Retifanlimab oder Placebo konnte über bis zu 13 Zyklen (1 Jahr) erfolgen, sofern keine Krankheitsprogression, keine inakzeptable Toxizität, kein Tod, kein Studienabbruch oder keine andere Beendigungsursache vorlag.

Im Anschluss an die Infusion mit Retifanlimab oder dem Placebo sollte die Chemotherapie als intravenöse Infusion verabreicht werden. Diese Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen eine intravenöse Infusion mit Carboplatin und Paclitaxel. Carboplatin wurde gemäß der Calvert-Formel mit einer AUC 5 mg/ml pro Minute verabreicht:

$$Gesamtdosis\ (mg) = (Ziel\ AUC) \times (Kreatininclearance + 25)$$

Die Verabreichung erfolgte als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten jeweils an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus, unmittelbar nach Paclitaxel und entsprechend der lokalen klinischen Praxis sowie der zugelassenen Fachinformation. Die Einzeldosis von Carboplatin sollte dabei 750 mg nicht überschreiten. Vor der Verabreichung erhielten die Patienten geeignete Prämedikationen gemäß den institutionellen Vorgaben, der ärztlichen Praxis, der lokalen Verschreibungsinformationen oder dem jeweiligen Behandlungsstandard. Paclitaxel wurde als 50 bis 90-minütige intravenöse Infusion mit Paclitaxel in der Dosierung 80 mg/m² jeweils an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 jedes 28-tägigen Zyklus verabreicht. Vor der Infusion mit Paclitaxel sollten alle Patienten mit oralen oder intravenösen Glucocorticoiden und Antihistaminika entsprechend der zugelassenen Etikettierung und/oder Standardpraxis behandelt werden. Zusätzliche Prämedikationen sollten gemäß der gängigen Praxis verabreicht werden. Sowohl Carboplatin als auch Paclitaxel sollten für bis zu 6 Zyklen, 6 Monate, oder 24 Wochen verabreicht werden.

Dosisanpassungen sollten in der Studie POD1UM-303 auf Grundlage der jeweils maximal aufgetretenen Toxizität innerhalb eines Behandlungszyklus erfolgen. Der Prüfarzt konnte die beobachteten Nebenwirkungen jeweils einem einzelnen Wirkstoff (Carboplatin, Paclitaxel oder Retifanlimab/Placebo) oder deren Kombination zuordnen. Bei eindeutig substanzspezifischer Toxizität war eine Unterbrechung, Verzögerung oder ein Absetzen nur des betroffenen Wirkstoffs möglich. Bei kombinationsbedingter Toxizität erfolgte die Dosisanpassung gemäß den Vorgaben für beide Chemotherapeutika bzw. für alle drei Wirkstoffe, sofern auch Retifanlimab bzw. das Placebo betroffen war.

Supportive Maßnahmen

Alle Begleitmedikationen und -behandlungen, einschließlich verschreibungspflichtiger und frei verkäuflicher Arzneimittel, Vitamine, Impfstoffe sowie pflanzlicher Präparate, wurden im eCRF dokumentiert. Dies umfasste alle Medikamente, die bis zu 30 Tage vor der ersten Gabe des Studienmedikaments und bis zu 28 Tage nach der letzten Gabe verabreicht wurden, sofern sie nicht im Zusammenhang mit der Behandlung von UE standen. Antibiotikagaben innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn mussten ebenfalls erfasst werden. Änderungen, Ergänzungen oder Absetzungen dieser Behandlung wurden ebenfalls dokumentiert. Begleitmedikationen zur Behandlung von SUE oder immunvermittelter UE wurden unabhängig vom Zeitpunkt ihrer Gabe erfasst. Darüber hinaus wurden alle medizinisch notwendigen Begleitbehandlungen und -verfahren während der Studiendauer im eCRF dokumentiert. Bei Unklarheiten hinsichtlich der Erfassung von Begleit- oder Vorbehandlungen war Rücksprache mit dem medizinischen Monitor vorgesehen.

Im Rahmen der Studie waren bestimmte Begleitmedikationen und unterstützende Maßnahmen ausdrücklich zugelassen. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-positive Patienten sollten ihre antiretrovirale Therapie fortführen und unter spezialisierter Betreuung bleiben, potenzielle Wechselwirkungen mit der Behandlung waren vorab zu prüfen. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren (gemäß Leitlinien der American Society of Clinical Oncology, ASCO), Antikoagulanzien, Transfusionen sowie Bisphosphonaten war erlaubt. Bei Patienten mit Knochenmetastasen wurde die regelmäßige Gabe von Bisphosphonaten oder Ligand des Rezeptoraktivators des nukleären Faktors κB (engl. receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANK-L)-Inhibitoren zur Prävention skelettbezogener Komplikationen empfohlen, idealerweise vor Beginn der Behandlung. Darüber hinaus waren Impfungen gegen das schwere akute Atemwegssyndrom-Coronavirus-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) sowie diagnostische und unterstützende Maßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) zulässig.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Patientenrelevanten Endpunkte sind im Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

Patientencharakteristika der Studie POD1UM-303

Die Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie POD1UM-201 umfasst sowohl demografische als auch krankheitsbezogene Charakteristika. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 376 Patienten einem Screening unterzogen. Davon wurden 308 Patienten in die

jeweiligen Studienarme randomisiert. Die Randomisierung führte zur Zuteilung von 154 Patienten in den Verumarm (Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) und 154 Patienten in den Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). Davon erhielten 154 Patienten im Verumarm sowie 152 Patienten im Kontrollarm mindestens eine Dosis der jeweiligen vorgesehenen Behandlung.

Charakteristika zur Baseline

Demografische Charakteristika zur Baseline

Das mittlere Alter lag in beiden Studienarmen bei etwa 61 Jahren (Verumarm: 61,6 Jahre; Kontrollarm: 61,1 Jahre). Der Anteil weiblicher Patienten betrug 67,5 % im Verumarm und 76,6 % im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patienten war weiß/kaukasisch (Verumarm: 85,7 %; Kontrollarm: 89,0 %). Weitere ethnische Gruppen waren schwarz/afroamerikanisch (Verumarm: 1,9 %; Kontrollarm: 1,3 %) und asiatisch (Verumarm: 6,5 %; Kontrollarm: 5,2 %). Die übrigen Patienten hatten einen anderen oder nicht zugeordneten ethnischen Hintergrund. Der Großteil der Patienten der Studie POD1UM-303 stammte aus Australien, Europa, Nordamerika und dem Vereinigten Königreich (jeweils 94,8 % in beiden Studienarmen).

Krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline

Die Studie war ursprünglich auf Patienten mit metastasiertem SCAC ausgelegt. Patienten mit inoperablem lokal rezidivierendem SCAC wurden erst im Rahmen eines Amendments auf Wunsch der EMA eingeschlossen. Entsprechend wiesen 81,8 % der Patienten im Verumarm und 82,5 % im Kontrollarm ein metastasiertes Krankheitsstadium auf, 18,2 % Patienten im Verumarm bzw. 17,5 % Patienten im Kontrollarm hatten ein lokal rezidivierendes Stadium. Nach Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) befanden sich 83,8 % der Patienten im Verumarm und 81,2 % der Patienten im Kontrollarm in Stadium IV. Frühere Stadien waren nur vereinzelt vertreten. Der humanes Papillomavirus (HPV)-Status wurde bei 79,2 % der Patienten im Verumarm und 77,9 % der Patienten im Kontrollarm nicht erhoben. Positiv getestet wurden 18,8 % der Patienten im Verumarm und 18,2 % im Kontrollarm, negativ getestet waren jeweils unter 3 %. Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status lag bei über der Hälfte der Patienten bei 0 (Verumarm: 53,2 %; Kontrollarm: 55,8 %), bei den übrigen Patienten bei 1. HIV-positiv waren jeweils etwa 3 % der Patienten. Eine PD-L1-Expression ≥ 1 % wurde bei 90,9 % der Patienten in beiden Studienarmen festgestellt.

Alle weiteren demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Vorherige Therapien

Bezüglich der Vorbehandlung hatten im Verumarm 61,7 % der Patienten eine systemische Therapie, 67,5 % eine Strahlentherapie und 36,4 % eine operative Therapie erhalten. Im Kontrollarm waren diese Werte vergleichbar (64,3 % der Patienten mit systemischer Therapie, 73,4 % mit Strahlentherapie und 33,1 % mit operativer Therapie).

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Alle anti-Krebs-Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten insgesamt 95 Patienten (61,7 %) des Verumarms und 77 Patienten (50,0 %) des Placeboarms mindestens eine anti-Krebs-Folgetherapie (Tabelle 4-14). Die häufigsten anti-Krebs-Folgetherapien (> 20 % der Patienten) umfassten dabei Behandlungen mit Fluorouracil (Verumarm: 43 Patienten (27,9 %); Placeboarm: 37 Patienten (24,0 %)), Paclitaxel (Verumarm: 32 Patienten (20,3 %); Placeboarm: 20 Patienten (13,0 %)), Carboplatin (Verumarm: 31 Patienten (20,1 %); Placeboarm: 19 Patienten (12,3 %)) und eine Strahlentherapie nach der Behandlung (Verumarm: 39 Patienten (25,3 %); Placeboarm: 23 Patienten (14,9 %)).

Erste anti-Krebs-Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Die häufigste erste anti-Krebs-Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation war Fluorouracil, welches bei 28 Patienten (18,2 %) aus dem Verumarm und bei 24 Patienten (15,6 %) aus dem Placeboarm verordnet wurde (Tabelle 4-15). Die häufigsten ersten anti-Krebs-Folgetherapien (> 10 % der Patienten) umfassten dabei Behandlungen mit Carboplatin (Verumarm: 19 Patienten (12,3 %); Placeboarm: 17 Patienten (11,0 %)), Paclitaxel (Verumarm: 19 Patienten (12,3 %); Placeboarm: 14 Patienten (9,1 %)), Capecitabin (Verumarm: 16 Patienten (10,4 %); Placeboarm: 7 Patienten (4,5 %)) und eine Strahlentherapie nach der Behandlung (Verumarm: 30 Patienten (19,5 %); Placeboarm: 14 Patienten (9,1 %)).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde an insgesamt 70 Studienzentren in 13 Ländern weltweit durchgeführt, darunter neun europäische Länder, einschließlich Deutschland (weitere: Belgien, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Norwegen, Schweden). Daher stammte ein erheblicher Anteil (94,8 % in beiden Studienarmen) der Patienten in der Studie POD1UM-303 aus europäischen Ländern (2).

Die Patientencharakteristika waren zur Baseline zwischen den Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-13). Das SCAC tritt vorwiegend bei Patienten in der sechsten und siebten Lebensdekade auf (19, 51). Diese demografische Charakteristik spiegelt sich in der Studienpopulation der Zulassungsstudie POD1UM-303 wider, in der das mediane Alter der Patienten bei etwa 60 Jahren lag (2). Auch die Geschlechterverteilung (jeweils ca. zwei Drittel weiblich) entspricht der epidemiologischen Realität in der deutschen Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC. Auch in Deutschland üblicherweise eingesetzte Begleitbehandlungen wie Antiemetika, Nichtopoid- bzw. Opioidanalgetika oder Glukokortikoide waren in der Studie POD1UM-303 erlaubt (2).

Insgesamt ist somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie POD1UM-303 auf den deutschen Versorgungsalltag auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POD1UM-303 (Retifanlimab)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 4-16 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Medikamentenkennzeichnung gewährleistete, dass weder Sponsor, Studienpersonal noch Patienten Rückschlüsse auf die Behandlungszuordnung ziehen konnten. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Response-System mittels Interactive Response Technology (IRT), Interactive Voice Response System (IVRS) und Interactive Web Response System (IWRS). Die Verblindung blieb bis zur optionalen Crossover-Phase vollständig erhalten, sodass eine systematische Beeinflussung der Behandlung oder Bewertung durch Kenntnis der Studiengruppe ausgeschlossen werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde somit konsequent umgesetzt. Der Patientenfluss sowie die Studienergebnisse sind transparent und konsistent dargestellt. Ausführliche Informationen zum Studiendesign finden sich in Anhang 4-E.

Das Verzerrungspotenzial der Studie POD1UM-303 wird daher insgesamt als niedrig eingeschätzt.

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 4-17: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	POD1UM-303
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
		Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode	X2
		Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode	X2
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1	Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch das BICR	X1
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	XE
		EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	XE
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)	EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	XE
	EORTC QLQ for Anal Cancer (ANL27)	EORTC QLQ-ANL27	XE
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse		X2

X1: Primärer Endpunkt; X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 8, 9)

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – 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 SOCs 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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** Das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) ist in der Studie POD1UM-303 definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (2, 8, 9). Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als: • Gesamtüberleben – nicht adjustiert, • Gesamtüberleben – Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode, • Gesamtüberleben – Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode. Das Gesamtüberleben wurde kontinuierlich ab der Randomisierung über die Behandlungsphase und die Follow-Up-Phase bzw. bis zum Tod der Patienten erhoben. Todeszeitpunkte sollten systematisch dokumentiert und unabhängig verifiziert werden. Die Erhebung des Gesamtüberlebens sollte im Rahmen eines zweistufigen Follow-Up-Konzepts erfolgen. Patienten, die die Studienmedikation vollständig abgeschlossen oder vorzeitig

beendet hatten und bei denen keine zweite Krankheitsprogression vorlag, sollten zunächst alle acht Wochen (± 7 Tage) mittels bildgebender Verfahren auf ihren Krankheitsstatus untersucht werden (Disease Follow-Up). Diese Phase sollte bis zum Eintreten einer zweiten Progression, dem Tod, Studienende oder Verlust der Nachverfolgbarkeit fortgeführt werden.

Nach dokumentierter zweiter Progression sollten die Patienten in die Überlebens-Follow-Up (engl. survival Follow-Up) wechseln. In dieser sollten sie mindestens alle zwölf Wochen telefonisch, per E-Mail oder im Rahmen eines Besuchs kontaktiert werden, um den Vitalstatus zu erfassen. Zusätzlich sollten Informationen zu weiteren Therapielinien, Tumorverläufen und dem Gesamtüberleben im eCRF dokumentiert werden. Für Patienten, die nicht mehr aktiv durch die Studienzentren betreut wurden, sollte die Nachverfolgung über Patientenakten, telefonische Kontakte und öffentliche Register in Intervallen von maximal zwölf Wochen erfolgen.

Eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS durchgeführt, bei der auch die Entblindung der Studienarme erfolgte. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens war vorgesehen, sobald mindestens 165 Todesereignisse beobachtet wurden.

Analysepopulationen

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte anhand des FAS, welches alle eingeschriebenen Patienten (N = 308) umfasste. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, der sie während der Randomisierung zugewiesen wurden.

Zensierung

Patienten, bei denen weder ein Todesfall noch eine Krankheitsprogression beobachtet wurde, wurden zensiert. Dies erfolgte zum Zeitpunkt der letzten geeigneten Tumoruntersuchung vor dem Datenschnitt oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie.

Darstellung

Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Zusätzlich wird das mediane Gesamtüberleben in Monaten angegeben, einschließlich des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI).

Die Kaplan-Meier (KM)-Kurven werden für beide Teilpopulationen dargestellt.

Statistische Analyse

Die Schätzung des medianen Gesamtüberleben erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode und wurde mit einem 95 %-KI angegeben. Die Hypothesentestung für das Gesamtüberleben unterlag einem Gatekeeping-Verfahren und wurde nur durchgeführt, wenn die Hypothese für PFS zuvor verworfen wurde. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, wobei zur Kontrolle des Alpha-Spendings bei der Zwischenanalyse die O'Brien-und-Fleming-Grenze angewendet wurde. Zur Schätzung des Hazard Ratio (HR) wurde eine stratifizierte Cox-Regression mit Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse verwendet. Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte stratifiziert auf Basis von Faktoren aus dem IRT-System.

Die Anzahl der Monate für das Gesamtüberleben wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

Zur Adjustierung nach Crossover-Effekten bei Patienten des Kontrollarms wurden zwei etablierte methodische Ansätze angewendet: das RPSFT-Modell nach Robins und Tsiatis (1991) sowie die IPCW-Methode nach Robins und Finkelstein (2000) und Robins et al. (2000) (52-54).

RPSFT- und IPCW-Methode

Die RPSFT-Analyse folgte einem mehrstufigen, vereinfachten Modellansatz, bei dem individuelle Unterschiede im sogenannten Beschleunigungsfaktor, also der hypothetischen Verlängerung oder Verkürzung der Überlebenszeit durch die Behandlung, nicht berücksichtigt wurden. Dadurch wurde die kontrafaktische Überlebenszeit, also die Zeit, die ein Patient ohne Crossover gehabt hätte, pauschal geschätzt, ohne auf patientenspezifische Variationen einzugehen.

Studie	Operationalisierung
	Die IPCW-Analyse basierte auf gewichteten Zensierungsmodellen, in denen neben den Stratifizierungsfaktoren auch Alter, Geschlecht, ECOG-Status zu Studienbeginn sowie die Tumorausdehnung als Baseline-Kovariaten berücksichtigt wurden. Zeitabhängige Kovariaten umfassten den Verlauf des ECOG-Status, prozentuale Veränderungen der Tumorausdehnung, Indikatoren für Krankheitsprogression, neue Läsionen sowie SUE. Stabilisierte Gewichte wurden aus den Zensierungswahrscheinlichkeiten abgeleitet, bei einem Maximalwert von 10 getrimmt und in die gewichteten stratifizierten Log-Rank-Tests sowie in das gewichtete stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell integriert. Patienten mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert; eine weitere Nachbeobachtung erfolgte nicht. Die mediane Überlebenszeit wurde sowohl für das RPSFT-Modell als auch die IPCW-Methode mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt, das KI nach Brookmeyer und Crowley berechnet. Das Hazard Ratio (HR) wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt. Nominale p-Werte wurden als deskriptive Kenngrößen berichtet. **Datenschnitte** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024 Finaler Datenschnitt: 1. August 2025 Letzter Safety-Datenschnitt: 26 September 2025
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 4, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. 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 erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ausgegangen.

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

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 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	73 (47,4)	53 (34,4)
Zensiert	81 (52,6)	101 (65,6)
Median (Monate)[a] [95 %-KI]	23,0 [15,1; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,70 [0,49; 1,01]	
p-Wert[c]	0,0273	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	94 (61,0)	78 (50,6)
Zensiert	60 (39,0)	76 (49,4)
Median (Monate)[a] [95 %-KI]	22,2 [15,7; 27,2]	32,8 [25,7; 44,5]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[b]	0,75	

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
[95 %-KI]	[0,55; 1,01]	
p-Wert[c]	0,0305	
Letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025)		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	97 (63,0)	79 (51,3)
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,73 [0,54; 0,99]	
p-Wert[c]	0,0204	

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.

b: Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt.

c: Das Gesamtüberleben wurde nur geprüft, sofern das PFS auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % statistisch signifikant war. Der p-Wert für den Verumarm basierte auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung eines gesamt-Signifikanzniveaus von 2,5 % (einseitig). Zur Kontrolle des Alpha-Verbrauchs bei der Zwischenanalyse wurde die O'Brien-Fleming-Grenze verwendet.

Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2-4)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Gesamtüberleben nach RPSFT- und IPCW-Methode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)		
RPSFT-Methode[a]		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	73 (47,4)	53 (34,4)
Zensiert	81 (52,6)	101 (65,6)
Median (Monate)[c] [95 %-KI]	19,1 [13,4; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,63 [0,44; 0,90]	
p-Wert[e]	0,0055	
IPCW-Methode[b]		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	38 (24,7)	53 (34,4)
Zensiert	116 (75,3)	101 (65,6)
Median (Monate)[c] [95 %-KI]	23,0 [11,5; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,61 [0,40; 0,95]	
p-Wert[e]	0,0063	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)		
RPSFT-Methode[a]		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	94 (61,0)	78 (50,6)
Zensiert	60 (39,0)	76 (49,4)
Median (Monate)[c] [95 %-KI]	17,0 [13,7; 20,9]	32,8 [25,7; 44,5]

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,63 [0,47; 0,86]	
p-Wert[e]	0,0017	
IPCW-Methode[b]		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Tod	42 (27,3)	78 (50,6)
Zensiert	112 (72,7)	76 (49,4)
Median (Monate)[c] [95 %-KI]	17,7 [11,5, 27,9];	32,8 [25,7; 44,5]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,53 [0,36; 0,79]	
p-Wert[e]	<0,0001	

a: Die RPSFT-Analyse folgte einem mehrstufigen, naiven Ansatz, bei dem die Variation der kontrafaktischen Überlebenszeit, die durch Unterschiede im individuellen Beschleunigungsfaktor bedingt ist, nicht berücksichtigt wurde.

b: Die IPCW-Analyse basierte auf gewichteten Zensierungsmodellen, in denen neben den Stratifizierungsfaktoren auch Alter, Geschlecht, ECOG-Status zu Studienbeginn sowie die Tumorausdehnung als Baseline-Kovariaten berücksichtigt wurden. Zeitabhängige Kovariaten umfassten den Verlauf des ECOG-Status, prozentuale Veränderungen der Tumorausdehnung, Indikatoren für Krankheitsprogression, neue Läsionen sowie SUE. Stabilisierte Gewichte wurden aus den Zensierungswahrscheinlichkeiten abgeleitet, bei einem Maximalwert von 10 getrimmt und in die gewichteten stratifizierten Log-Rank-Tests sowie in das gewichtete stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell integriert. Patienten mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert; eine weitere Nachbeobachtung erfolgte nicht.

c: Die mediane Überlebenszeit wurde sowohl für das RPSFT-Modell als auch die IPCW-Methode mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt, das KI wurde nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

d: Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt.

e: Nominale p-Werte wurden als deskriptive Kenngrößen berichtet.

Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2-4)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts der Studie POD1UM-303 (1. August 2025) betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Verumarm (N = 154) 32,8 Monate (95 %-KI = [25,7; 44,5]) und im Kontrollarm (N = 154) 22,2 Monate (95 %-KI = [15,7; 27,2]). Unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde somit eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten von

10,6 Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, erreicht (HR = 0,75; 95 %-KI = [0,55; 1,01]; p = 0,0305) (Tabelle 4-20 und Abbildung 4-2).

Durch das im Studienverlauf erfolgte Crossover wird der tatsächliche Behandlungseffekt von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unterschätzt, da das Sterberisiko unter der Behandlung mit Placebo durch den Wechsel auf Retifanlimab potenziell reduziert werden wird. Dementsprechend ist die Senkung des Sterberisikos unter Retifanlimab stärker, als die nicht adjustierte Analyse anzeigt. Zur quantitativen Bewertung dieser Verzerrung wurden ein RPSFT- und ein IPCW-Modell angewendet (Tabelle 4-21). Diese Modelle erlauben die Schätzung der Überlebenszeiten unter der Annahme, dass kein Crossover stattgefunden hätte. Nach dieser Adjustierung nach RPSFT-Methode betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten im Kontrollarm 17,0 Monate (95 %-KI = [13,7; 20,9]), während das HR 0,63 (95 %-KI = [0,47; 0,86]; p = 0,0017) betrug (Abbildung 4-4). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel um 37 %. Nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Kontrollarm 17,7 Monate (95 %-KI = [11,5; 27,9]) (Abbildung 4-5). Das HR betrug 0,53 (95 %-KI = [0,36; 0,79]; p = <0,0001). Somit war das Sterberisiko der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode statistisch signifikant um 47 % reduziert.

Diese Vorteile bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 (siehe Anhang 4-G). Mit dem weiteren Datenschnitt zur Erhebung der Sicherheit nach LPLV am 26. September 2025 wurden gegenüber dem finalen Datenschnitt vier zusätzliche Todesfälle über beide Studienarme hinweg verzeichnet. Insgesamt verstarben 79 Patienten (51,3 %) im Verumarm und 97 Patienten (63,0 %) im Kontrollarm. Daraus ergab sich mit einem HR von 0,73 (95 %-KI = [0,54; 0,99]; p = 0,0204) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt im FAS zugunsten von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit der Chemotherapie.

Für Patienten, die mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, zeigte sich insgesamt eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielten. Diese Ergebnisse werden zusätzlich durch die Analyse der Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bestätigt (Abschnitt 4.3.1.3.8). In dieser Subgruppe zeigten sich konsistente und gleichgerichtete Effekte, die mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation übereinstimmen und die Robustheit des beobachteten Behandlungsvorteils weiter verdeutlichen.

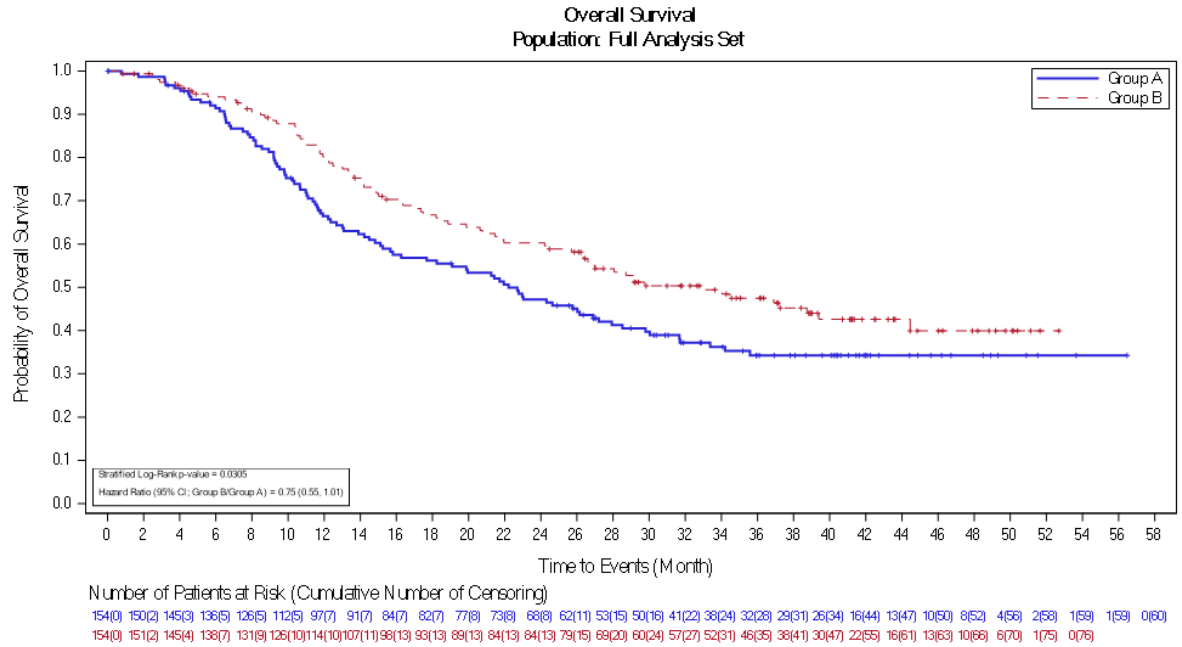

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

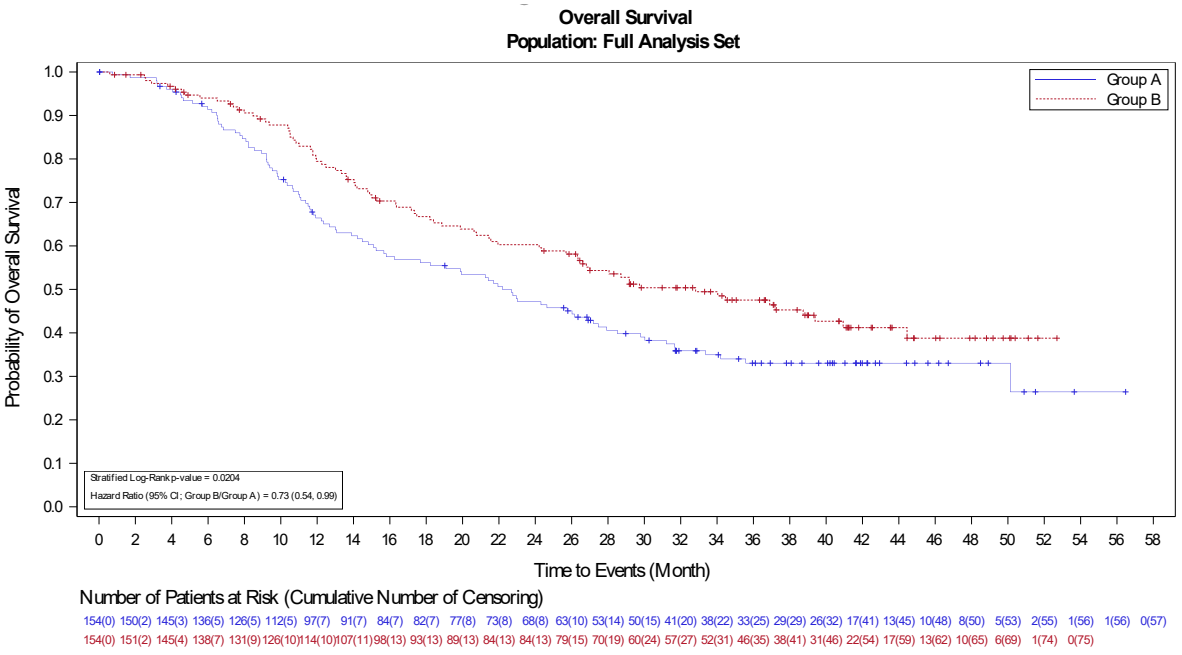

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025)

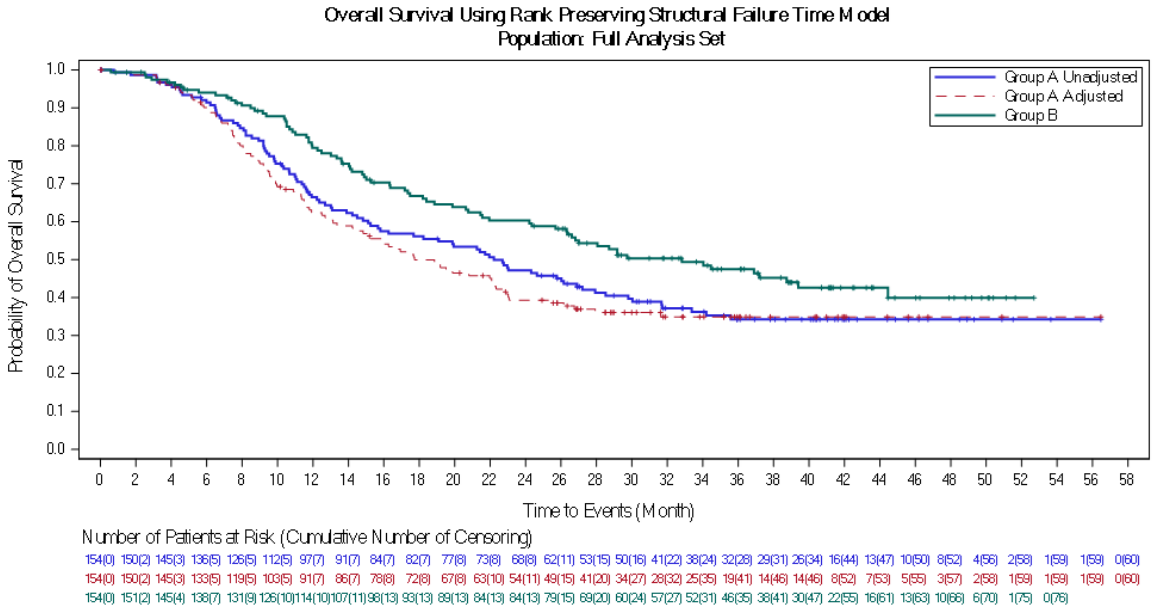

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, adjustiert mittels RPSFT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

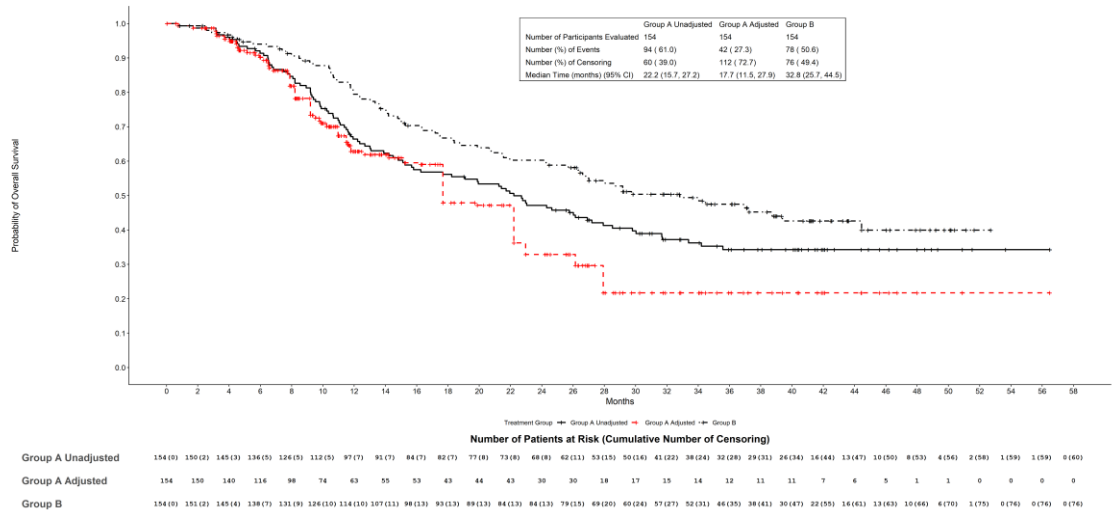

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, adjustiert mittels IPCW aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

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 4-6: 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 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** In der Studie POD1UM-303 ist das PFS definiert als der Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, falls dieser vor der Progression eintrat. Operationalisiert wird das PFS als • PFS – erhoben durch ein BICR. und die folgenden Sensitivitätsanalysen (dargestellt für den primären Datenschnitt in Anhang 4-G): • PFS – unstratifizierte Analyse, • PFS – unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln und • PFS – erhoben durch den Prüfarzt. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte sowohl durch den Prüfarzt sowie durch eine unabhängige zentrale radiologische Bewertung durch das BICR. Die empfohlene Methode zur Messung und Bewertung der Tumorlast war eine Untersuchung mittels bildgebender Verfahren. Die Bildgebung sollte standardisiert durchgeführt werden, vorzugsweise mittels Computertomographie (CT). Alternative bildgebende Verfahren einschließlich fotografischer Bildgebung, wie beispielsweise MRT und Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-CT, waren zulässig, sofern die Methodik mit RECIST v1.1 übereinstimmte. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, sollte über die gesamte Studiendauer eine konsistente Bildgebung mit identischer Technik, Kontrastmittelverwendung und idealerweise demselben Scanner erfolgen. Die Bildgebung sollte routinemäßig Thorax, Abdomen und Becken umfassen. Zusätzliche Regionen wie Kopf, Hals oder Extremitäten sollten bei klinischem Verdacht ebenfalls erfasst werden. Bei Verdacht auf Beteiligung des zentralen

Studie	Operationalisierung
	Nervensystems (ZNS) sollte eine ergänzende Bildgebung des Gehirns mittels CT oder MRT erfolgen. Die Erhebung Endpunkts PFS erfolgte zum Screening, sowie anschließend alle acht Wochen (56 Tage ± 7 Tage) während der Verabreichung des Prüfpräparats, im Rahmen eines Crossovers und/oder während des Follow-Ups der Erkrankung, unabhängig von etwaigen Therapieunterbrechungen bis zum Eintritt einer zweiten Krankheitsprogression. Die Verifikation einer radiologischen Krankheitsprogression sollte durch das BICR erfolgen, sofern ein lokaler Studienarzt diese festgestellt hat. Die beschleunigte Bestätigung durch den zentralen Bildgebungsdienstleister sollte dem Studienzentrum und dem Sponsor kommuniziert werden, um die Eignung für den Crossover-Zeitraum zu prüfen. Die radiologischen Bewertungen des Prüfarztes konnten zur unmittelbaren Patientensteuerung herangezogen werden, die Beurteilung für das PFS sollte jedoch ausschließlich auf der zentralen Auswertung durch BICR basieren. **Analysepopulation** Die Analyse des Endpunkts PFS erfolgte anhand des FAS, welche alle eingeschriebenen Patienten (N = 308) umfasste. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, der sie während der Randomisierung zugewiesen wurden. **Zensierung** Bei Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod sowie bei jenen, die die Studie vorzeitig beendeten oder eine neue Tumortherapie begannen, sollte die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten validen radiologischen Untersuchung erfolgen. Patienten ohne verwertbare Baseline- oder Folgeuntersuchungen sollten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert werden. Bei versäumten Bildgebungsterminen sollte die Zensierung rückwirkend zum letzten gültigen radiologischen Befund vorgenommen werden. **Darstellung** Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis (Progression oder Tod) dargestellt. Zusätzlich wird das mediane PFS in Monaten angegeben, einschließlich des zugehörigen 95 % - KI. Der Behandlungseffekt der Therapie wird als HR geschätzt und inklusive des zugehörigen 95 %-KI dargestellt und des einseitigen 2,5 %-p-Wert dargestellt. Es werden außerdem die KM-Kurven dargestellt. **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. Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt. Das PFS wurde auf dem einseitigen 2,5-%-Niveau getestet. Des Weiteren wurden die nominalen p-Werte als zusammenfassende Statistik angegeben. **Datenschnitte** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024 Finaler Datenschnitt: 1. August 2025
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 4, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS 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
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Das PFS wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ausgegangen.

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

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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Patienten mit Ereignis	110 (71,4)	92 (59,7)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Tod	4 (3,6)	6 (6,5)
Krankheitsprogression	106 (96,4)	86 (93,5)
Zensiert	44 (28,6)	62 (40,3)
Median (Monate)[a] [95 %-KI]	7,4 [7,1; 7,7]	9,3 [7,5; 11,3]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	0,63 [0,47; 0,84]	
p-Wert[b]	0,0006	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)		
Patienten mit Ereignis, n (%)		
Patienten mit Ereignis	119 (77,3)	99 (64,3)
Tod	5 (4,2)	6 (6,1)
Krankheitsprogression	114 (95,8)	93 (93,9)
Zensiert	35 (22,7)	55 (35,7)
Median (Monate)[a] [95 %-KI]	7,4 [6,9; 7,6]	9,3 [7,6; 12,7]
Behandlungseffekt		
Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	0,62 [0,47; 0,81]	
p-Wert[b]	0,0002	

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

b: Das PFS wurde auf dem einseitigen 2,5-%-Niveau getestet.

c: Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt.

Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2-4)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 der Studie POD1UM-303 wiesen nach Bewertung durch das BICR im Verumarm (N = 154) unter Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel 92 Patienten (59,7 %) Ereignisse auf. Zu diesen Ereignissen zählten im Verumarm 6 Todesfälle (6,5 %) und 86 (93,5 %) Krankheitsprogressionen. Im Kontrollarm (N = 154) unter Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel traten bei 110 Patienten (71,4 %)

Ereignisse auf. Im Kontrollarm waren dies 4 Todesfälle (3,6 %) und 106 Krankheitsprogressionen (96,4 %).

Das mediane PFS betrug im Verumarm 9,3 Monate (95 %-KI = [7,5; 11,3]), während es im Kontrollarm 7,4 Monate (95 %-KI = [7,1; 7,7]) betrug. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm um 37 % reduziert (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,84]). Dieser Vorteil ist statistisch signifikant (p = 0,0006) (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-7).

Der beobachtete statistisch signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin wurde konsistent über alle Sensitivitätsanalysen hinweg bestätigt: Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm in der unstratifizierten Analyse um 37 % (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,48; 0,83]; p = 0,0005), in der Analyse unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln um 38 % (HR = 0,62; 95 %-KI = [0,47; 0,82]; p = 0,0003) und bei der durch den Prüfarzt erhobenen um 28 % (HR = 0,72; 95 %-KI = [0,55; 0,95]; p = 0,0099) reduziert (Anhang 4-G).

Die KM-Kurve zeigt den Vorteil einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Kombination von Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel bezüglich des PFS (Abbildung 4-7). Dieser Vorteil wurde über den gesamten Studienverlauf hinweg aufrechterhalten.

Diese Vorteile zeigten sich auch zum späteren finalen Datenschnitt (1. August 2025) gleichermaßen und bestätigen die Ergebnisse zum PFS aus dem primären Datenschnitt (Tabelle 4-24). Insgesamt zeigen die Ergebnisse des Endpunkts PFS der Studie POD1UM-303 einen Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel an. Die beobachteten konsistenten Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Endpunkt Tumoransprechen bestätigen und untermauern die zuvor berichteten Vorteile im Gesamtüberleben und PFS (siehe Anhang 4-G).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu finden.

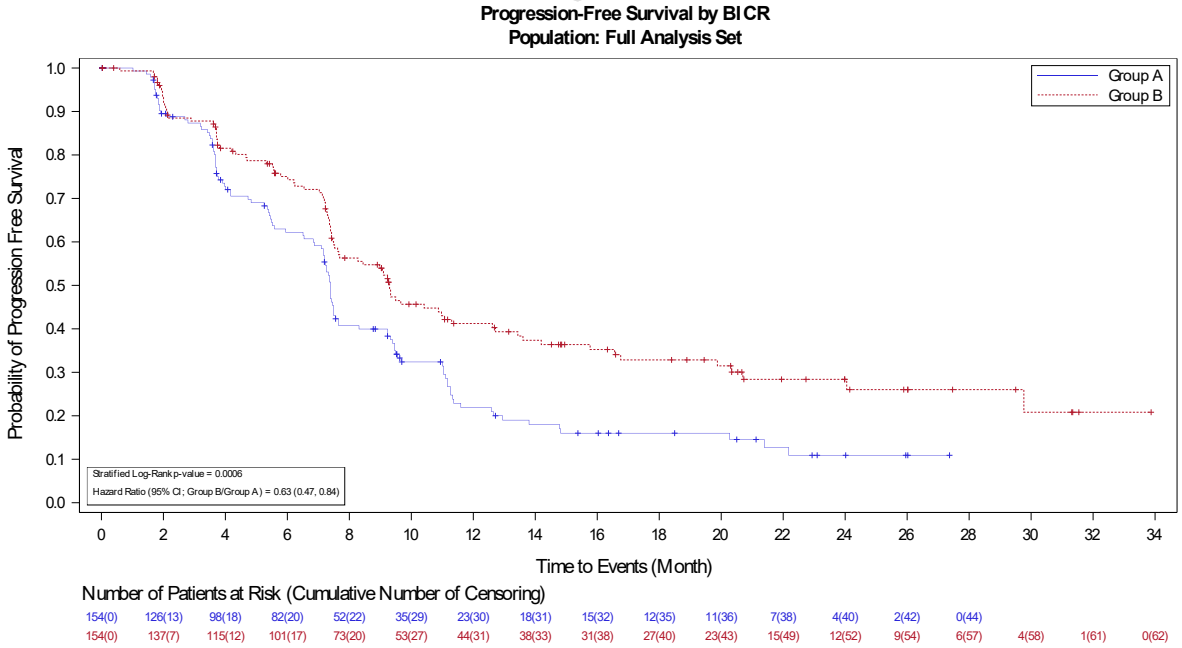

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

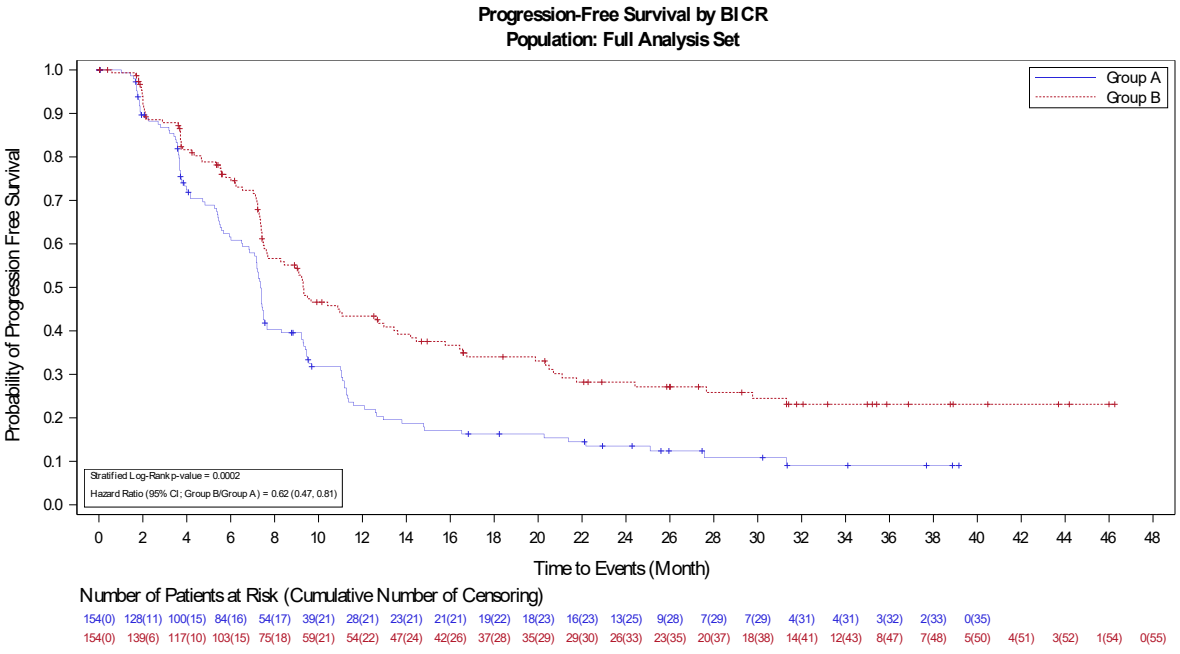

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

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 4-9: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

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 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** In der Studie POD1UM-303 wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand der VAS des Erhebungsinstrumentes European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D) erhoben. Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein generisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven und einem visuellen Teil. Im deskriptiven Teil werden Fragen zu Mobilität, Selbstfürsorge, gewöhnlichen Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression der Patienten beantwortet. Im visuellen Teil (EQ-5D VAS) bewerten die Patienten ihren derzeitigen Gesundheitszustand auf einer Skala 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 1 und 2, anschließend in Abstimmung mit den bildgebenden Untersuchungen und zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT) oder dem Safety Follow-Up, wenn das EOT und Safety Follow-Up kombiniert wurden. Für die Auswertung der geplanten Zeitpunkte (z. B. Woche 8, 16, 24, 32 usw.) wurden auch Visiten berücksichtigt, die bis zu 14 Tage vor oder nach dem jeweiligen Zielzeitpunkt stattfanden. **Analysepopulationen** Die Analyse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erfolgte anhand des FAS, welches alle eingeschriebenen Patienten (N = 308) umfasste. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, der sie während der Randomisierung zugewiesen wurden.

Studie	Operationalisierung
	Datenschnitt Primärer Datenschnitt: 15. April 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

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 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der EQ-5D ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS 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 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (POD1UM-303)

	Gesamt-population (N = 308)	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
EQ-5D VAS (0 – 100 Punkte)			
Baseline			
n	250	124	126
Rücklaufquote (%)	81,7	81,6	81,8
Mittel (SD)	68,5 (23,57)	69,2 (25,17)	67,8 (21,94)
Median (Min; Max)	71,0 (0; 100)	75,5 (0; 100)	70,0 (7; 100)
Ende der Behandlung			
n	49	23	26
Rücklaufquote (%)	16,9	16,0	17,8
Mittel (SD)	63,8 (24,93)	64,7 (26,92)	63,1 (23,54)
Median (Min; Max)	70,0 (5; 100)	71,0 (5; 100)	70,0 (10; 100)
Veränderung relativ zur Baseline zum Ende der Behandlung			
n	40	17	23
Mittel (SD)	-7,5 (21,82)	-9,9 (15,94)	-5,7 (25,52)
Median (Min; Max)	-8,0 (-61; 51)	-8,0 (-43; 22)	-7,0 (-61; 51)
Prozentuale Veränderung zur Baseline zum Ende der Behandlung			
n	40	17	23
Mittel (SD)	1,71 (75,083)	10,46 (103,623)	-4,76 (45,625)
Median (Min; Max)	-10,24 (-80,0; 400,0)	-11,59 (-80,0; 400,0)	-7,14 (-76,3; 104,1)

	Gesamt-population (N = 308)	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
EQ-5D VAS (0 – 100 Punkte)			
Die Rücklaufquote (%) gibt den Anteil der Patienten mit erhobenen Daten unter den Patienten an, die an einer Visite teilgenommen haben. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)			

Die Daten zum Gesundheitszustand auf Basis der EQ-5D VAS sind in Anhang 4-G dargestellt und zeigen über den Studienverlauf keine deutliche Veränderung an. Die Ergebnisse waren zwischen Verum- und Kontrollarm konsistent und über die Zeit vergleichbar (Abbildung 4-10).

Zur Baseline lag der mittlere Skalenwert der Patienten der Studie POD1UM-303 bei 68,5 Skalenpunkten (SD = 23,57). Im Verumarm unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel betrug der mittlere Skalenwert der EQ-5D VAS zur Baseline 67,8 Skalenpunkte (SD = 21,94) während er im Kontrollarm unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei 69,2 Skalenpunkten (SD = 25,17) lag (Tabelle 4-27).

Zum Ende der Behandlung lag der mittlere Skalenwert der EQ-5D VAS bei 63,8 Skalenpunkten (SD = 24,93), bei den Patienten im Verumarm bei 63,1 Skalenpunkten (SD = 23,54) und im Kontrollarm bei 64,7 Skalenpunkten (SD = 26,92). Dies entspricht einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -7,5 Skalenpunkten (SD = 21,82) und einer relativen prozentualen Veränderung von 1,71 % (SD = 75,083 %). Im Verumarm betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline -5,7 Skalenpunkte (SD = 25,52) mit einer prozentualen Veränderung von -4,76 % (SD = 45,625 %). Im Kontrollarm lag die mittlere Veränderung relativ zur Baseline bei -9,9 Skalenpunkten (SD = 15,94) mit einer prozentualen Veränderung von 10,46 % (SD = 103,623 %).

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

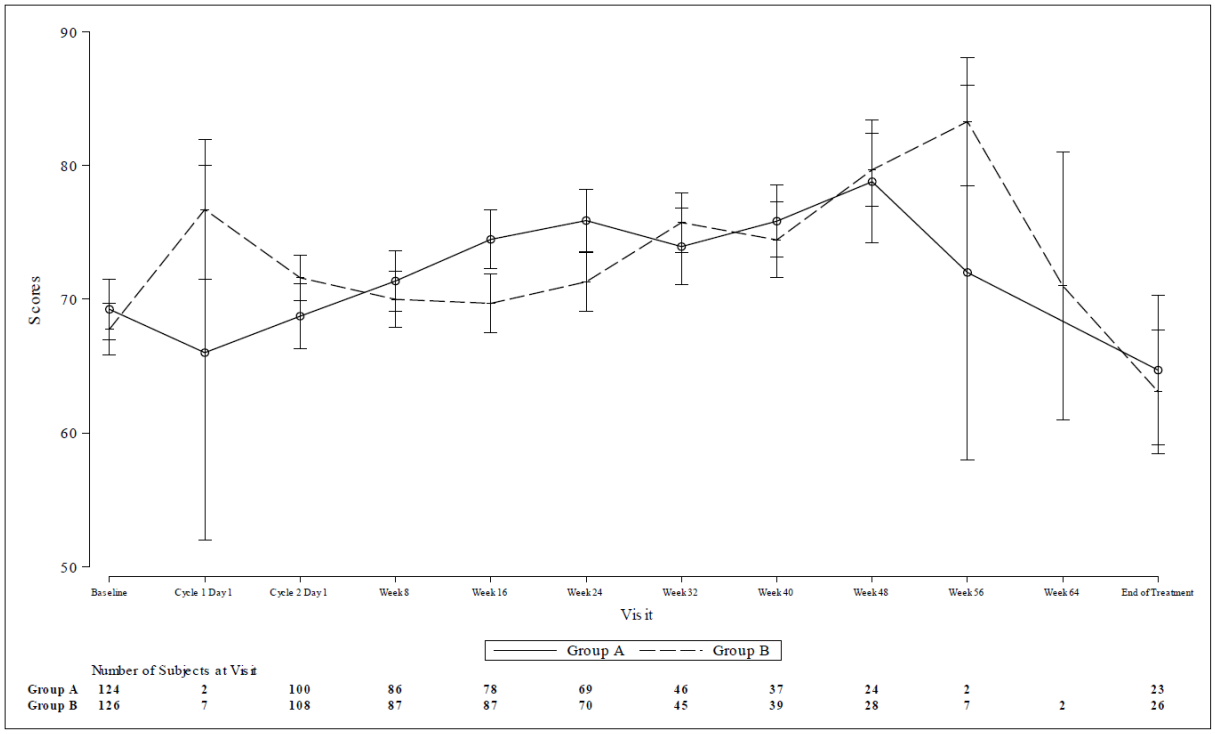

Abbildung 4-10: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

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 Meta-Analyse>

Abbildung 4-11: Meta-Analyse 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.

4.3.1.3.4 Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)) – RCT

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 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** In der Studie POD1UM-303 wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand der Symptomskalen des generischen und patientenberichteten European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 umfasst neun Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und psychologische Funktion) sowie eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand. Im vorliegenden Dossier werden die neun Symptomskalen der Kategorie Morbidität zugeordnet, während die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Die Patienten beurteilten ihr Symptomniveau anhand einer Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht 1 bis 4 Punkten). Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgte gemäß der 3. Edition des Bewertungsbogens (engl. EORTC QLQ-C30 scoring manual) in zwei Schritten (siehe auch Appendix B des statistischen Analyseplans): Zunächst wurde für jede Skala ein Rohwert berechnet, indem die Mittelwerte der zugehörigen Einzelitems gebildet wurden. Anschließend erfolgte eine lineare Transformation auf eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Symptomskalenwert entspricht einer höheren Symptomlast. Die Erhebung des Gesundheitszustandes anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils an Tag 1 der Zyklen 1 und 2, anschließend in Abstimmung mit den bildgebenden Untersuchungen und zum EOT oder dem Safety Follow-Up, wenn EOT und Safety Follow-Up kombiniert wurden. **Analysepopulationen** Die Analyse des Endpunkts Gesundheitszustand erfolgte anhand des FAS, welche alle eingeschriebenen Patienten (N = 308) umfasste. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, der sie während der Randomisierung zugewiesen wurden. **Datenschnitt** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 8, 9)	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)) 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
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

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 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)) 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.

Die Daten zum Gesundheitszustand auf Basis der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind in Anhang 4-G dargestellt. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie POD1UM-303 anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben und zeigt über den Studienverlauf keine deutliche Veränderung. Der Gesundheitszustand der Patienten blieb durch die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten. Die Ergebnisse waren zwischen Verum- und Kontrollarm konsistent und über die Zeit vergleichbar.

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

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 4-12: 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.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT)

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 4-30: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung**

Studie	Operationalisierung
	In der Studie POD1UM-303 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben (Tabelle 4-28). Im vorliegenden Dossier werden die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und psychologische Funktion) sowie eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand der Kategorie Lebendqualität zugeordnet und im Folgenden dargestellt. Ein höherer Skalenwert steht für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. **Datenschnitt** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) 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
PODIUM-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

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 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet. Das Instrument gilt als etabliert, reliabel und valide zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Allerdings betrugen die Rücklaufquoten über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) 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.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind in Anhang 4-G dargestellt Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie POD1UM-303 anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben und war zur Baseline in beiden Behandlungsgruppen über die Funktionsskalen hinweg vergleichbar. Die Analyse der Funktionsskalen zeigte über den Studienverlauf keine deutliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Lebensqualität der Patienten des FAS wurde durch die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht beeinträchtigt. Die Ergebnisse waren zwischen Verum- und Kontrollarm konsistent und über die Zeit vergleichbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu finden.

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 4-13: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27) – RCT

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 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** In der Studie POD1UM-303 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der Skalen des EORTC QLQ for Anal Cancer 27 (ANL27) erhoben. Beim EORTC QLQ-ANL27 handelt es sich um ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ergänzend zum EORTC QLQ C-30 verwendet wird. Der Fragebogen enthält 27 Fragen mit 4 Skalen zur Bewertung funktioneller Aspekte (Darmfunktion (ohne Stoma), Darmfunktion (Stoma), sexuell (männlich), sexuell (weiblich)) sowie 5 Skalen zur Bewertung einzelner Symptome (Schmerzen/Unwohlsein, Stomapflege, häufiges Wasserlassen, Schwellungen in den Beinen/Knöcheln, in der Nähe einer Toilette sein müssen, sich öfter reinigen müssen und Aktivitäten planen). Alle Skalen und Einzelitem-Messungen reichen von 1 bis 4. Die Auswertung der Skalen zur Darmfunktion und Sexualfunktion sollte differenziert erfolgen: Die Skalen zur Darmfunktion wurden abhängig vom Vorliegen eines Stomas ausgewertet, die Gruppenzuordnung erfolgte automatisiert anhand der Itemantworten. Die geschlechtsspezifische Auswertung der Skalen zur Sexualfunktion basierte auf den demografischen Angaben im Studiendatensatz. Eine hohe Punktzahl des EORTC QLQ-ANL27 entspricht einem hohen Maß an Symptomen oder einer größeren funktionellen Beeinträchtigung. Die Erhebung der Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-ANL27 erfolgte jeweils an Tag 1 der Zyklen 1 und 2 sowie anschließend zeitlich abgestimmt mit den bildgebenden Untersuchungen und zum EOT bzw. beim kombinierten EOT und Safety-Follow-Up. **Analysepopulationen** Die Analyse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte anhand des FAS, welches alle eingeschriebenen Patienten (N = 308) umfasste. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, der sie während der Randomisierung zugewiesen wurden. **Darstellung** Es werden die absoluten EORTC QLQ-ANL27-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. **Statistische Analyse** Die Baseline ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für jede Skala sollte zunächst ein Rohwert als arithmetisches Mittel der zugehörigen Itemwerte berechnet werden. Anschließend sollte eine lineare Transformation auf eine Skala von 0 bis 100 erfolgen, um die Vergleichbarkeit zwischen Skalen zu gewährleisten.

Studie	Operationalisierung
	Bei fehlenden Werten innerhalb einer Skala sollte die Auswertung durchgeführt werden, sofern mindestens 50 % der Items beantwortet wurden; andernfalls sollte der Skalenwert als fehlend gewertet werden. Einzelitems sollten nur bei vollständiger Beantwortung berücksichtigt werden. Aufgrund der hohen Anzahl der fehlenden Werte über den gesamten Studienzeitraum und der daraus resultierenden Verzerrung werden die Ergebnisse der Studie POD1UM-303 lediglich deskriptiv dargestellt. Die Rücklaufquote (%) gibt den Anteil der Patienten mit erhobenen Daten unter den Patienten an, die an einer Visite teilgenommen haben. **Datenschnitt** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität(EORTC QLQ-ANL27) 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
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

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 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Funktionsskalen des European EORTC QLQ-ANL27 erfolgte verblindet. Das Instrument gilt als reliabel und valide zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands bei Patienten mit Analkarzinom (39-41). Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Allerdings betrugen die Rücklaufquoten über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27) 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.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Symptomskalen des EORTC QLQ-ANL27 sind in Anhang 4-G dargestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie POD1UM-303 anhand der Skalen des EORTC QLQ-ANL27 erhoben und war zur Baseline in beiden Behandlungsgruppen über die Skalen hinweg vergleichbar. Die Analyse des EORTC QLQ-ANL27 zeigte über den Studienverlauf keine deutliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Lebensqualität der Patienten wurde durch die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht beeinträchtigt. Die Ergebnisse waren zwischen Verum- und Kontrollarm konsistent und über die Zeit vergleichbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.2 zu finden.

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 4-14: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts UE

Studie	Operationalisierung
POD1UM-303 (Retifanlimab)	**Erhebung** In der Studie POD1UM-303 wurden UE ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die Studienteilnehmer bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation überwacht, unabhängig davon, ob eine neue Krebstherapie begonnen wurde. Ein UE war in der Studie POD1UM-303 definiert als jede nachteilige medizinische Erscheinung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation (8). Dazu zählten neue oder verschlimmerte Symptome, Diagnosen oder klinisch relevante Befunde (z. B. Laborwerte, Vitalzeichen), sofern sie nicht durch die Grunderkrankung erklärbar waren. Auch die Verschlechterung bestehender Erkrankungen über das erwartbare Maß hinaus sowie medizinisch relevante Folgen von Wechselwirkungen oder Überdosierungen galten als UE. Nicht als UE gewertet werden fehlende Wirksamkeit, erwartbare Schwankungen chronischer Erkrankungen oder nicht-medizinisch bedingte Krankenhausaufenthalte. 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 von Retifanlimab oder Placebo bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Chemotherapie. UE, die nach der Einwilligung in die Studie auftraten oder sich verschlimmerten, wurden unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation im eCRF dokumentiert. Krankheitszustände, die bereits zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie bestanden, wurden im Formular für die Anamnese im eCRF dokumentiert. UE, einschließlich auffälliger Laborwerte, sollten nach Möglichkeit nicht nur als einzelne Symptome oder isolierte Befunde erfasst werden, sondern anhand einer ganzheitlichen medizinischen Diagnose beschrieben werden. UE wurden vom Patienten (oder gegebenenfalls von einer Pflegeperson oder dem gesetzlich bevollmächtigten Vertreter des Patienten) gemeldet. 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. Dies schloss auch eine Behandlung mit Retifanlimab ein, welches den Patienten während der Crossover-Phase verabreicht wurde, oder die zum Abbruch der Behandlung mit der Chemotherapie und/oder der Behandlung mit Retifanlimab oder Placebo führten. UE wurden auch dokumentiert, wenn sie vom Patienten während des Screening-Prozesses oder zwischen den Visiten gemeldet wurden oder durch körperliche Untersuchungen, Labortests oder andere Bewertungen festgestellt wurden. 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 beobachtet. 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

Studie	Operationalisierung
	wurde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 bestimmt. Ein UE ist 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 wird. Ein SUE ist 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/Arbeitsunfähigkeit führt. • Das eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler darstellt. **Analysepopulation** Alle Sicherheitsanalysen erfolgten anhand der Safety-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 306). Die Behandlungsgruppen für diese Population wurden entsprechend der tatsächlichen Behandlung des Patienten unabhängig von der zugewiesenen Studienbehandlung festgelegt. **Darstellung** Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis für die randomisierte Behandlungsphase dargestellt. Zusätzlich wird das Odds-Ratio (OR) und Relatives Ratio (RR) einschließlich des zugehörigen 95 %- KI angegeben. Es werden die Gesamtraten der UE sowie die Auswertung nach SOC und PT für folgende Operationalisierungen der UE dargestellt: • UE (unabhängig vom Schweregrad) • Schwere UE • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE **Statistische Analyse** Der nominale einseitige p-Wert wurde aus dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Die Effektschätzer wurden post hoc berechnet, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Risikodifferenz wurde anhand des Risk Ratio berechnet, indem die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses im Retifanlimab-Arm durch die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses im Placebo-Arm geteilt wurde. Das OR wurde berechnet, indem die Odds (Quoten) des Ereignisses im Retifanlimab-Arm durch die Odds im Placebo-Arm geteilt wurden. **Datenschnitte** Primärer Datenschnitt: 15. April 2024 Finaler Datenschnitt: 1. August 2025
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2-4, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PODIUM-303 (Retifanlimab)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 4-35 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der UE erfolgte anhand objektiver Kriterien. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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. Im Rahmen der Auswertung der UE ist zu berücksichtigen, dass es im Verumarm zu späteren Krankheitsprogressionen kam, wodurch die Beobachtungszeit in dieser Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm verlängert war. Diese verlängerte Expositionsdauer kann zu einer höheren Anzahl dokumentierter UE im Verumarm geführt haben, was potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zulasten von Retifanlimab führen kann.

Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für die UE ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
UE	152 (100,0)	154 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.
SUE	59 (38,8)	73 (47,4)	1,42 [0,90; 2,24]	1,22 [0,94; 1,58]	0,1300
UE (CTCAE-Grad 1)	151 (99,3)	153 (99,4)	1,01 [0,06; 16,35]	1,00 [0,98; 1,02]	0,9926
UE (CTCAE-Grad 2)	147 (96,7)	152 (98,7)	2,59 [0,49; 13,53]	1,02 [0,99; 1,06]	0,2449
UE (CTCAE-Grad 3)	113 (74,3)	126 (81,8)	1,55 [0,90; 2,69]	1,10 [0,98; 1,24]	0,1144
UE (CTCAE-Grad 4)	23 (15,1)	34 (22,1)	1,59 [0,89; 2,85]	1,46 [0,90; 2,36]	0,1192
UE (CTCAE-Grad 5)	1 (0,7)	4 (2,6)	4,03 [0,44; 36,45]	3,95 [0,45; 34,92]	0,1816
UE (CTCAE-Grad < 3)	152 (100,0)	154 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	114 (75,0)	128 (83,1)	1,64 [0,94; 2,87]	1,11 [0,99; 1,24]	0,0814

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Therapieabbruch aufgrund von UE	4 (2,6)	17 (11,0)	4,59 [1,51; 13,98]	4,19 [1,44; 12,18]	0,0037

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (2, 3)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
UE	152 (100,0)	154 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.
SUE	59 (38,8)	73 (47,4)	1,42 [0,90; 2,24]	1,22 [0,94; 1,58]	0,1300
UE (CTCAE-Grad 1)	151 (99,3)	153 (99,4)	1,01 [0,06; 16,35]	1,00 [0,98; 1,02]	0,9926
UE (CTCAE-Grad 2)	147 (96,7)	152 (98,7)	2,59 [0,49; 13,53]	1,02 [0,99; 1,06]	0,2449
UE (CTCAE-Grad 3)	116 (76,3)	127 (82,5)	1,46 [0,83; 2,55]	1,08 [0,96; 1,21]	0,1840
UE (CTCAE-Grad 4)	23 (15,1)	34 (22,1)	1,59 [0,89; 2,85]	1,46 [0,90; 2,36]	0,1192
UE (CTCAE-Grad 5)	1 (0,7)	4 (2,6)	4,03 [0,44; 36,45]	3,95 [0,45; 34,92]	0,1816
UE (CTCAE-Grad < 3)	152 (100,0)	154 (100,0)	n.b	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	117 (77,0)	129 (83,8)	1,54 [0,87; 2,73]	1,09 [0,97; 1,22]	0,1352

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Therapieabbruch aufgrund von UE	4 (2,6)	18 (11,7)	4,90 [1,62; 14,83]	4,44 [1,54; 12,82]	0,0022

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (3, 4)

Für die Safety-Population der Studie POD1UM-303 traten zum finalen Datenschnitt sowohl im Verumarm unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, als auch im Kontrollarm unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei allen Patienten (100,0 %) UE auf. SUE wurden im Verumarm bei 73 Patienten (47,4 %) und im Kontrollarm bei 59 Patienten (38,8 %) beobachtet. Das OR lag bei 1,42 (95 %-KI = [0,90; 2,24]) und das relative Risiko (RR) bei 1,22 (95 %-KI = [0,94; 1,58]) mit einem p-Wert von 0,1300. Somit zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-37).

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde im Verumarm bei 18 Patienten (11,7 %) und im Kontrollarm bei 4 Patienten (2,6 %) verzeichnet. Das OR lag bei 4,90 (95 %-KI = [1,62; 14,83]), das RR bei 4,44 (95 %-KI = [1,54; 12,82]) und der p-Wert bei 0,0022. Der Unterschied war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei Betrachtung der Abbruchgründe auf Ebene der SOC und klassifiziert nach PT zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-45).

Damit wurden die Ergebnisse aus dem primären Datenschnitt (15. April 2024) bestätigt und es ergaben sich keine abweichenden Sicherheitssignale (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-44).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	124 (81,6)	124 (80,5)	0,93 [0,53; 1,65]	0,97 [0,73; 1,28]	0,8134
Anämie	106 (69,7)	102 (66,2)	0,85 [0,53; 1,38]	0,92 [0,73; 1,17]	0,5121
Leukopenie	17 (11,2)	20 (13,0)	1,19 [0,59; 2,36]	1,09 [0,79; 1,49]	0,6292
Lymphopenie	9 (5,9)	17 (11,0)	1,97 [0,85; 4,57]	1,34 [0,99; 1,81]	0,1090
Neutropenie	67 (44,1)	73 (47,4)	1,14 [0,73; 1,79]	1,07 [0,86; 1,33]	0,5602
Thrombozytopenie	31 (20,4)	22 (14,3)	0,65 [0,36; 1,18]	0,80 [0,57; 1,12]	0,1586
Herzerkrankungen	8 (5,3)	17 (11,0)	2,23 [0,93; 5,34]	1,39 [1,04; 1,87]	0,0656
Endokrine Erkrankung	6 (3,9)	37 (24,0)	7,70 [3,14; 18,86]	1,93 [1,61; 2,32]	< 0,0001

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Hyperthyreose	1 (0,7)	13 (8,4)	13,92 [1,80; 107,8]	1,92 [1,59; 2,32]	0,0011
Hypothyreose	5 (3,3)	22 (14,3)	4,90 [1,80; 13,31]	1,72 [1,38; 2,14]	0,0007
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	133 (87,5)	135 (87,7)	1,02 [0,51; 2,00]	1,01 [0,72; 1,41]	0,9657
Abdominalschmerz	19 (12,5)	18 (11,7)	0,93 [0,47; 1,84]	0,96 [0,68; 1,37]	0,8279
Schmerzen Oberbauch	17 (11,2)	14 (9,1)	0,79 [0,38; 1,67]	0,89 [0,59; 1,33]	0,5447
Obstipation	61 (40,1)	55 (35,7)	0,83 [0,52; 1,32]	0,91 [0,72; 1,15]	0,4266
Diarrhoe	61 (40,1)	75 (48,7)	1,42 [0,90; 2,23]	1,19 [0,95; 1,48]	0,1321
Übelkeit	87 (57,2)	87 (56,5)	0,97 [0,62; 1,53]	0,99 [0,79; 1,23]	0,8957
Proktalgie	19 (12,5)	15 (9,7)	0,76 [0,37; 1,55]	0,86 [0,58; 1,28]	0,4432
Rektalblutung	11 (7,2)	19 (12,3)	1,80 [0,83; 3,93]	1,29 [0,96; 1,74]	0,1342

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Erbrechen	31 (20,4)	38 (24,7)	1,28 [0,75; 2,19]	1,13 [0,88; 1,44]	0,3711
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	128 (84,2)	129 (83,8)	0,97 [0,53; 1,78]	0,98 [0,73; 1,33]	0,9158
Asthenie	60 (39,5)	73 (47,4)	1,38 [0,88; 2,18]	1,17 [0,94; 1,46]	0,1625
Ermüdung	50 (32,9)	45 (29,2)	0,84 [0,52; 1,37]	0,92 [0,71; 1,18]	0,4881
Schleimhautentzündung	9 (5,9)	17 (11,0)	1,97 [0,85; 4,57]	1,34 [0,99; 1,81]	0,1090
Ödem peripher	28 (18,4)	21 (13,6)	0,70 [0,38; 1,30]	0,83 [0,59; 1,17]	0,2546
Fieber	20 (13,2)	23 (14,9)	1,16 [0,61; 2,21]	1,07 [0,79; 1,46]	0,6552
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (54,6)	80 (51,9)	0,90 [0,57; 1,41]	0,95 [0,76; 1,18]	0,6419
COVID-19	19 (12,5)	22 (14,3)	1,17 [0,60; 2,26]	1,08 [0,79; 1,47]	0,6471

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Harnwegsinfektion	20 (13,2)	17 (11,0)	0,82 [0,41; 1,63]	0,90 [0,62; 1,30]	0,5704
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (18,4)	29 (18,8)	1,03 [0,58; 1,83]	1,01 [0,76; 1,35]	0,9267
Untersuchungen	75 (49,3)	84 (54,5)	1,23 [0,79; 1,93]	1,11 [0,89; 1,39]	0,3631
Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (4,6)	16 (10,4)	2,40 [0,96; 6,02]	1,43 [1,06; 1,92]	0,0554
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (22,4)	42 (27,3)	1,30 [0,77; 2,19]	1,13 [0,89; 1,45]	0,3216
Thrombozytenzahl vermindert	15 (9,9)	20 (13,0)	1,36 [0,67; 2,77]	1,16 [0,85; 1,58]	0,3922
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (13,2)	24 (15,6)	1,22 [0,64; 2,31]	1,10 [0,82; 1,48]	0,5459
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	72 (47,4)	73 (47,4)	1,00 [0,64; 1,57]	1,00 [0,80; 1,25]	0,9952
Appetit vermindert	39 (25,7)	37 (24,0)	0,92 [0,55; 1,54]	0,96 [0,74; 1,25]	0,7415

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Hypoalbuminämie	6 (3,9)	10 (6,5)	1,69 [0,60; 4,77]	1,26 [0,85; 1,87]	0,3179
Hypokaliämie	12 (7,9)	19 (12,3)	1,64 [0,77; 3,51]	1,25 [0,92; 1,69]	0,1985
Hypomagnesiämie	16 (10,5)	13 (8,4)	0,78 [0,36; 1,69]	0,88 [0,58; 1,34]	0,5343
Hypophosphatämie	8 (5,3)	12 (7,8)	1,52 [0,60; 3,83]	1,21 [0,83; 1,76]	0,3716
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (41,4)	72 (46,8)	1,24 [0,79; 1,95]	1,11 [0,89; 1,39]	0,3508
Arthralgie	21 (13,8)	25 (16,2)	1,21 [0,64; 2,27]	1,10 [0,82; 1,47]	0,5547
Rückenschmerzen	20 (13,2)	17 (11,0)	0,82 [0,41; 1,63]	0,90 [0,62; 1,30]	0,5704
Muskelspasmen	11 (7,2)	11 (7,1)	0,99 [0,41; 2,35]	0,99 [0,64; 1,53]	0,9747
Myalgie	15 (9,9)	12 (7,8)	0,77 [0,35; 1,71]	0,87 [0,56; 1,35]	0,5227

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Schmerz in den Extremitäten	10 (6,6)	11 (7,1)	1,09 [0,45; 2,65]	1,04 [0,68; 1,60]	0,8456
Erkrankungen des Nervensystems	110 (72,4)	105 (68,2)	0,82 [0,50; 1,34]	0,91 [0,72; 1,15]	0,4239
Dysgeusie	13 (8,6)	20 (13,0)	1,60 [0,76; 3,34]	1,23 [0,91; 1,67]	0,2119
Kopfschmerzen	17 (11,2)	25 (16,2)	1,54 [0,79; 2,98]	1,22 [0,92; 1,61]	0,2001
Neurotoxizität	13 (8,6)	9 (5,8)	0,66 [0,27; 1,60]	0,80 [0,48; 1,34]	0,3599
Periphere Neuropathie	46 (30,3)	46 (29,9)	0,98 [0,60; 1,60]	0,99 [0,78; 1,26]	0,9403
Parästhesie	18 (11,8)	25 (16,2)	1,44 [0,75; 2,77]	1,19 [0,89; 1,57]	0,2698
Periphere sensorische Neuropathie	15 (9,9)	17 (11,0)	1,13 [0,54; 2,36]	1,06 [0,75; 1,50]	0,7384
Schwindel	10 (6,6)	12 (7,8)	1,20 [0,50; 2,87]	1,09 [0,73; 1,63]	0,6817
Psychiatrische Erkrankungen	22 (14,5)	26 (16,9)	1,20 [0,65; 2,23]	1,09 [0,82; 1,46]	0,5629

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Angst	10 (6,6)	9 (5,8)	0,88 [0,35; 2,23]	0,94 [0,58; 1,53]	0,7903
Schlaflosigkeit	10 (6,6)	8 (5,2)	0,78 [0,30; 2,03]	0,88 [0,52; 1,49]	0,6075
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (17,1)	24 (15,6)	0,89 [0,49; 1,64]	0,95 [0,69; 1,29]	0,7195
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (14,5)	15 (9,7)	0,64 [0,32; 1,28]	0,78 [0,52; 1,18]	0,2049
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (28,3)	65 (42,2)	1,85 [1,15; 2,98]	1,34 [1,08; 1,66]	0,0110
Husten	16 (10,5)	17 (11,0)	1,05 [0,51; 2,17]	1,03 [0,72; 1,46]	0,8853
Dyspnoe	19 (12,5)	23 (14,9)	1,23 [0,64; 2,36]	1,10 [0,82; 1,49]	0,5366
Epistaxis	7 (4,6)	14 (9,1)	2,07 [0,81; 5,28]	1,36 [0,98; 1,88]	0,1213
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	97 (63,8)	111 (72,1)	1,46 [0,90; 2,37]	1,22 [0,94; 1,57]	0,1220

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Alopezie	75 (49,3)	79 (51,3)	1,08 [0,69; 1,69]	1,04 [0,83; 1,30]	0,7326
Trockene Haut	6 (3,9)	10 (6,5)	1,69 [0,60; 4,77]	1,26 [0,85; 1,87]	0,3179
Pruritus	10 (6,6)	37 (24,0)	4,49 [2,14; 9,41]	1,74 [1,43; 2,13]	< 0,0001
Ausschlag	12 (7,9)	24 (15,6)	2,15 [1,03; 4,48]	1,38 [1,07; 1,80]	0,0372
Gefäßerkrankungen	34 (22,4)	28 (18,2)	0,77 [0,44; 1,35]	0,87 [0,65; 1,18]	0,3631
Bluthochdruck	11 (7,2)	11 (7,1)	0,99 [0,41; 2,35]	0,99 [0,64; 1,53]	0,9747

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	125 (82,2)	123 (79,9)	0,86 [0,48; 1,52]	0,93 [0,71; 1,22]	0,5980
Anämie	106 (69,7)	102 (66,2)	0,85 [0,53; 1,38]	0,92 [0,73; 1,17]	0,5121
Leukopenie	18 (11,8)	20 (13,0)	1,11 [0,56; 2,19]	1,05 [0,76; 1,46]	0,7618
Lymphopenie	9 (5,9)	17 (11,0)	1,97 [0,85; 4,57]	1,34 [0,99; 1,81]	0,1090
Neutropenie	68 (44,7)	73 (47,4)	1,11 [0,71; 1,75]	1,05 [0,84; 1,32]	0,6405
Thrombozytopenie	31 (20,4)	22 (14,3)	0,65 [0,36; 1,18]	0,80 [0,57; 1,12]	0,1586
Herzerkrankungen	9 (5,9)	17 (11,0)	1,97 [0,85; 4,57]	1,34 [0,99; 1,81]	0,1090
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	8 (5,3)	12 (7,8)	1,52 [0,60; 3,83]	1,21 [0,83; 1,76]	0,3716

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Endokrine Erkrankung	8 (5,3)	36 (23,4)	5,49 [2,46; 12,27]	1,82 [1,50; 2,20]	< 0,0001
Hyperthyreose	2 (1,3)	12 (7,8)	6,34 [1,39; 28,82]	1,76 [1,38; 2,25]	0,0068
Hypothyreose	6 (3,9)	22 (14,3)	4,06 [1,60; 10,31]	1,65 [1,32; 2,08]	0,0017
Augenerkrankungen	12 (7,9)	14 (9,1)	1,17 [0,52; 2,61]	1,08 [0,74; 1,57]	0,7080
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	133 (87,5)	136 (88,3)	1,08 [0,54; 2,15]	1,04 [0,73; 1,48]	0,8279
Abdominalschmerz	20 (13,2)	18 (11,7)	0,87 [0,44; 1,72]	0,93 [0,65; 1,33]	0,6972
Schmerzen Oberbauch	18 (11,8)	14 (9,1)	0,74 [0,36; 1,56]	0,86 [0,57; 1,29]	0,4324
Obstipation	63 (41,4)	57 (37,0)	0,83 [0,52; 1,31]	0,91 [0,72; 1,15]	0,4277
Diarrhoe	62 (40,8)	75 (48,7)	1,38 [0,88; 2,17]	1,17 [0,94; 1,46]	0,1647
Übelkeit	87 (57,2)	87 (56,5)	0,97 [0,62; 1,53]	0,99 [0,79; 1,23]	0,8957

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Proktalgie	19 (12,5)	16 (10,4)	0,81 [0,40; 1,64]	0,90 [0,61; 1,31]	0,5626
Rektalblutung	12 (7,9)	20 (13,0)	1,74 [0,82; 3,70]	1,28 [0,95; 1,72]	0,1462
Erbrechen	31 (20,4)	38 (24,7)	1,28 [0,75; 2,19]	1,13 [0,88; 1,44]	0,3711
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	129 (84,9)	131 (85,1)	1,02 [0,54; 1,90]	1,01 [0,74; 1,38]	0,9617
Asthenie	61 (40,1)	74 (48,1)	1,38 [0,88; 2,17]	1,17 [0,94; 1,46]	0,1637
Ermüdung	51 (33,6)	45 (29,2)	0,82 [0,50; 1,33]	0,90 [0,70; 1,16]	0,4150
Schleimhautentzündung	9 (5,9)	17 (11,0)	1,97 [0,85; 4,57]	1,34 [0,99; 1,81]	0,1090
Ödem peripher	29 (19,1)	22 (14,3)	0,71 [0,39; 1,30]	0,83 [0,60; 1,17]	0,2614
Fieber	20 (13,2)	22 (14,3)	1,10 [0,57; 2,11]	1,05 [0,77; 1,43]	0,7747

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (6,6)	8 (5,2)	0,78 [0,30; 2,03]	0,88 [0,52; 1,49]	0,6075
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (54,6)	80 (51,9)	0,90 [0,57; 1,41]	0,95 [0,76; 1,18]	0,6419
COVID-19	19 (12,5)	22 (14,3)	1,17 [0,60; 2,26]	1,08 [0,79; 1,47]	0,6471
Harnwegsinfektion	20 (13,2)	17 (11,0)	0,82 [0,41; 1,63]	0,90 [0,62; 1,30]	0,5704
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (19,1)	29 (18,8)	0,98 [0,56; 1,74]	0,99 [0,75; 1,32]	0,9560
Untersuchungen	76 (50,0)	84 (54,5)	1,20 [0,77; 1,88]	1,10 [0,88; 1,37]	0,4268
Alanin-Aminotransferase erhöht	8 (5,3)	16 (10,4)	2,09 [0,87; 5,03]	1,36 [1,00; 1,85]	0,0959
Aspartat-Aminotransferase erhöht	10 (6,6)	13 (8,4)	1,31 [0,56; 3,08]	1,13 [0,78; 1,65]	0,5373
Neutrophilenzahl erniedrigt	35 (23,0)	42 (27,3)	1,25 [0,75; 2,10]	1,12 [0,87; 1,42]	0,3929

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Thrombozytenzahl vermindert	15 (9,9)	20 (13,0)	1,36 [0,67; 2,77]	1,16 [0,85; 1,58]	0,3922
Gewichtsabnahme	15 (9,9)	8 (5,2)	0,50 [0,21; 1,22]	0,67 [0,38; 1,19]	0,1217
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (13,2)	25 (16,2)	1,28 [0,68; 2,42]	1,12 [0,84; 1,50]	0,4482
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (48,0)	73 (47,4)	0,98 [0,62; 1,53]	0,99 [0,79; 1,23]	0,9132
Appetit vermindert	42 (27,6)	37 (24,0)	0,83 [0,50; 1,38]	0,91 [0,70; 1,19]	0,4719
Hypoalbuminämie	6 (3,9)	10 (6,5)	1,69 [0,60; 4,77]	1,26 [0,85; 1,87]	0,3179
Hypokaliämie	12 (7,9)	19 (12,3)	1,64 [0,77; 3,51]	1,25 [0,92; 1,69]	0,1985
Hypomagnesiämie	16 (10,5)	13 (8,4)	0,78 [0,36; 1,69]	0,88 [0,58; 1,34]	0,5343
Hypophosphatämie	8 (5,3)	12 (7,8)	1,52 [0,60; 3,83]	1,21 [0,83; 1,76]	0,3716

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	65 (42,8)	75 (48,7)	1,27 [0,81; 1,99]	1,13 [0,90; 1,41]	0,2980
Arthralgie	22 (14,5)	27 (17,5)	1,26 [0,68; 2,32]	1,12 [0,84; 1,48]	0,4664
Rückenschmerzen	22 (14,5)	17 (11,0)	0,73 [0,37; 1,44]	0,85 [0,58; 1,24]	0,3685
Muskelspasmen	11 (7,2)	11 (7,1)	0,99 [0,41; 2,35]	0,99 [0,64; 1,53]	0,9747
Myalgie	15 (9,9)	12 (7,8)	0,77 [0,35; 1,71]	0,87 [0,56; 1,35]	0,5227
Schmerz in den Extremitäten	10 (6,6)	12 (7,8)	1,20 [0,50; 2,87]	1,09 [0,73; 1,63]	0,6817
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (7,9)	9 (5,8)	0,72 [0,30; 1,77]	0,84 [0,51; 1,40]	0,4788
Erkrankungen des Nervensystems	110 (72,4)	105 (68,2)	0,82 [0,50; 1,34]	0,91 [0,72; 1,15]	0,4239
Schwindel	10 (6,6)	12 (7,8)	1,20 [0,50; 2,87]	1,09 [0,73; 1,63]	0,6817

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Dysgeusie	14 (9,2)	20 (13,0)	1,47 [0,71; 3,03]	1,19 [0,88; 1,62]	0,2940
Kopfschmerzen	17 (11,2)	25 (16,2)	1,54 [0,79; 2,98]	1,22 [0,92; 1,61]	0,2001
Periphere Neuropathie	47 (30,9)	46 (29,9)	0,95 [0,58; 1,55]	0,98 [0,76; 1,25]	0,8419
Neurotoxizität	12 (7,9)	9 (5,8)	0,72 [0,30; 1,77]	0,84 [0,51; 1,40]	0,4788
Parästhesie	18 (11,8)	25 (16,2)	1,44 [0,75; 2,77]	1,19 [0,89; 1,57]	0,2698
Periphere sensorische Neuropathie	15 (9,9)	17 (11,0)	1,13 [0,54; 2,36]	1,06 [0,75; 1,50]	0,7384
Psychiatrische Erkrankungen	24 (15,8)	27 (17,5)	1,13 [0,62; 2,07]	1,06 [0,80; 1,42]	0,6830
Angst	10 (6,6)	9 (5,8)	0,88 [0,35; 2,23]	0,94 [0,58; 1,53]	0,7903
Schlaflosigkeit	12 (7,9)	8 (5,2)	0,64 [0,25; 1,61]	0,78 [0,45; 1,36]	0,3402
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (17,1)	24 (15,6)	0,89 [0,49; 1,64]	0,95 [0,69; 1,29]	0,7195

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	23 (15,1)	16 (10,4)	0,65 [0,33; 1,29]	0,79 [0,54; 1,18]	0,2144
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (28,3)	66 (42,9)	1,90 [1,18; 3,06]	1,36 [1,09; 1,68]	0,0079
Husten	16 (10,5)	18 (11,7)	1,13 [0,55; 2,30]	1,06 [0,75; 1,49]	0,7468
Dyspnoe	19 (12,5)	23 (14,9)	1,23 [0,64; 2,36]	1,10 [0,82; 1,49]	0,5366
Epistaxis	7 (4,6)	14 (9,1)	2,07 [0,81; 5,28]	1,36 [0,98; 1,88]	0,1213
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	98 (64,5)	111 (72,1)	1,42 [0,88; 2,31]	1,20 [0,93; 1,55]	0,1536
Alopezie	75 (49,3)	79 (51,3)	1,08 [0,69; 1,69]	1,04 [0,83; 1,30]	0,7326
Trockene Haut	6 (3,9)	11 (7,1)	1,87 [0,67; 5,20]	1,31 [0,90; 1,89]	0,2232
Pruritus	10 (6,6)	37 (24,0)	4,49 [2,14; 9,41]	1,74 [1,43; 2,13]	< 0,0001

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Ausschlag	12 (7,9)	24 (15,6)	2,15 [1,03; 4,48]	1,38 [1,07; 1,80]	0,0372
Gefäßerkrankungen	35 (23,0)	28 (18,2)	0,74 [0,43; 1,30]	0,86 [0,63; 1,16]	0,2955
Bluthochdruck	11 (7,2)	11 (7,1)	0,99 [0,41; 2,35]	0,99 [0,64; 1,53]	0,9747

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 4)

Im Folgenden werden diejenigen SOC und PT der Studie POD1UM-303 mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede traten lediglich in der SOC endokrine Erkrankung, in der PT Hypothyreose und in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Innerhalb der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigten sich zudem in den PT Pruritus und Ausschlag signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Unterschiede waren statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Tabelle 4-39).

Endokrine Erkrankungen traten im Verumarm bei 36 Patienten (23,4 %) auf, verglichen mit 8 Ereignissen (5,3 %) im Kontrollarm. Das OR betrug 5,49 (95 %-KI = [2,46; 12,27]) und das RR lag bei 1,82 (95 %-KI = [1,50; 2,20]) mit einem p-Wert von < 0,0001. Der Unterschied war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Innerhalb der SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich für die PT Hypothyreose im Verumarm bei 22 Patienten (14,3 %) und im Kontrollarm bei 6 Patienten (3,9 %) ein Ereignis. Das OR betrug 4,06 (95 %-KI = [1,60; 10,31]) und das RR betrug 1,65 (95 %-KI = [1,32; 2,08]), mit einem p-Wert von 0,0017. In der PT Hyperthyreose traten bei 12 Patienten im Verumarm (7,8 %) und im Kontrollarm bei 2 Patienten (1,3 %) Ereignisse auf. Das OR lag bei 6,34 (95 %-KI = [1,39; 28,82]) und das RR bei 1,76 (95 %-KI = [1,38; 2,25]), mit einem p-Wert von 0,0068. Der Unterschied für beide PT war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Im Verumarm traten bei 66 Patienten (42,9 %) UE im Bereich der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf, während dies im Kontrollarm bei 43 Patienten (28,3 %) der Fall war. Das OR betrug 1,90 (95 %-KI = [1,18; 3,06]), das RR 1,36 (95 %-KI = [1,09; 1,68]) und der p-Wert lag bei 0,0079. Der Unterschied war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Innerhalb der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigten sich in der zugehörigen PT Pruritus im Verumarm bei 37 Patienten (24,0 %) und im Kontrollarm bei 10 Patienten (6,6 %) Ereignisse. Das OR lag bei 4,49 (95 %-KI = [2,14; 9,41]) und das RR bei 1,74 (95 %-KI = [1,43; 2,13]), mit einem p-Wert von < 0,0001. In der zugehörigen PT Ausschlag traten im Verumarm bei 24 Patienten (15,6 %) und im Kontrollarm bei 12 Patienten (7,9 %) Ereignisse auf. Es zeigte sich ein OR von 2,15 (95 %-KI = [1,03; 4,48]) und ein RR von 1,38 (95 %-KI = [1,07; 1,80]). Der zughörige p-Wert betrug 0,0372. Der Unterschied war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied der beiden PT Pruritus und Ausschlag war allerdings für die übergeordnete SOC nicht statistisch signifikant.

Die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde insgesamt gut vertragen. Das Sicherheitsprofil entsprach demjenigen vergleichbarer

Kombinationstherapien aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren (56). Bei den meisten UE nach SOC und PT handelte es sich um milde und gut therapierbare UE, während für schwere UE kaum signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten waren (Tabelle 4-40).

Die Resultate des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 ergänzen die Ergebnisse zur Sicherheit der Kombinationstherapie mit Retifanlimab und bestätigen dabei die Verträglichkeit dieser Behandlung aus dem primären Datenschnitt (Tabelle 4-38 und Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	68 (44,7)	80 (51,9)	1,34 [0,85; 2,09]	1,15 [0,92; 1,44]	0,2077
Anämie	31 (20,4)	30 (19,5)	0,94 [0,54; 1,65]	0,97 [0,73; 1,29]	0,8416
Neutropenie	45 (29,6)	54 (35,1)	1,28 [0,79; 2,08]	1,13 [0,90; 1,42]	0,3082
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (14,5)	25 (16,2)	1,15 [0,61; 2,13]	1,07 [0,80; 1,43]	0,6699
Diarrhoe	9 (5,9)	8 (5,2)	0,87 [0,33; 2,32]	0,93 [0,56; 1,56]	0,7819
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (9,2)	14 (9,1)	0,99 [0,45; 2,14]	0,99 [0,67; 1,46]	0,9711
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (13,2)	22 (14,3)	1,10 [0,57; 2,11]	1,05 [0,77; 1,43]	0,7747

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab vs. Placebo		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Untersuchungen	25 (16,4)	44 (28,6)	2,03 [1,17; 3,53]	1,37 [1,10; 1,72]	0,0113
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (8,6)	26 (16,9)	2,17 [1,07; 4,41]	1,39 [1,08; 1,79]	0,0292
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (8,6)	14 (9,1)	1,07 [0,48; 2,36]	1,03 [0,71; 1,51]	0,8684
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (9,9)	18 (11,7)	1,21 [0,59; 2,50]	1,09 [0,78; 1,53]	0,6084
Erkrankungen des Nervensystems	10 (6,6)	13 (8,4)	1,31 [0,56; 3,08]	1,13 [0,78; 1,65]	0,5373
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (5,9)	10 (6,5)	1,10 [0,44; 2,80]	1,05 [0,67; 1,63]	0,8359
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (4,6)	11 (7,1)	1,59 [0,60; 4,23]	1,23 [0,84; 1,81]	0,3463
Gefäßerkrankungen	5 (3,3)	8 (5,2)	1,61 [0,51; 5,04]	1,23 [0,79; 1,93]	0,4094

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (45,4)	81 (52,6)	1,33 [0,85; 2,09]	1,15 [0,92; 1,44]	0,2084
Anämie	32 (21,1)	30 (19,5)	0,91 [0,52; 1,58]	0,95 [0,72; 1,27]	0,7327
Neutropenie	45 (29,6)	54 (35,1)	1,28 [0,79; 2,08]	1,13 [0,90; 1,42]	0,3082
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (14,5)	25 (16,2)	1,15 [0,61; 2,13]	1,07 [0,80; 1,43]	0,6699
Diarrhoe	10 (6,6)	8 (5,2)	0,78 [0,30; 2,03]	0,88 [0,52; 1,49]	0,6075
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (9,2)	13 (8,4)	0,91 [0,41; 2,00]	0,95 [0,63; 1,43]	0,8129
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (13,2)	22 (14,3)	1,10 [0,57; 2,11]	1,05 [0,77; 1,43]	0,7747
Untersuchungen	25 (16,4)	44 (28,6)	2,03 [1,17; 3,53]	1,37 [1,10; 1,72]	0,0113

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Neutrophilenzahl erniedrigt	14 (9,2)	26 (16,9)	2,00 [1,00; 4,00]	1,35 [1,04; 1,75]	0,0469
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (8,6)	14 (9,1)	1,07 [0,48; 2,36]	1,03 [0,71; 1,51]	0,8684
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (9,9)	18 (11,7)	1,21 [0,59; 2,50]	1,09 [0,78; 1,53]	0,6084
Erkrankungen des Nervensystems	10 (6,6)	13 (8,4)	1,31 [0,56; 3,08]	1,13 [0,78; 1,65]	0,5373
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (5,9)	10 (6,5)	1,10 [0,44; 2,80]	1,05 [0,67; 1,63]	0,8359
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (4,6)	11 (7,1)	1,59 [0,60; 4,23]	1,23 [0,84; 1,81]	0,3463
Gefäßerkrankungen	6 (3,9)	8 (5,2)	1,33 [0,45; 3,94]	1,14 [0,72; 1,82]	0,6022

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 4)

Im Folgenden werden diejenigen schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT der Studie POD1UM-303 mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede gab es lediglich in der SOC Untersuchungen und der zugehörigen PT Neutrophilenzahl erniedrigt. Innerhalb der SOC Untersuchungen traten schwere UE im Verumarm bei 44 Patienten (28,6 %) auf, verglichen mit 25 Patienten (16,4 %) im Kontrollarm. Das OR betrug 2,03 (95 %-KI = [1,17; 3,53]) und das RR lag bei 1,37 (95 %-KI = [1,10; 1,72]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (p = 0,0113). In der zugehörigen PT Neutrophilenzahl erniedrigt traten im Verumarm 26 (16,9 %) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (9,2 %) auf. Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (OR = 2,00 (95 %-KI = [1,00; 4,00]); RR = 1,35 (95 %-KI = [1,04; 1,75]); p = 0,0469) (Tabelle 4-41).

Insgesamt zeigte sich für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der Studie POD1UM-303 in Bezug auf UE ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares Sicherheitsprofil. Bei den meisten UE nach SOC und PT handelte es sich um milde und gut therapierbare UE, während für schwere UE kaum signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten waren. Diese Ergebnisse bestätigten die Resultate des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 (Tabelle 4-40). So zeigten sich keine zusätzlichen statistisch signifikanten Effekte.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,6)	8 (5,2)	2,03 [0,60; 6,88]	1,34 [0,89; 2,04]	0,2489
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (9,9)	16 (10,4)	1,06 [0,50; 2,23]	1,03 [0,72; 1,48]	0,8801
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,3)	6 (3,9)	0,73 [0,25; 2,16]	0,85 [0,46; 1,56]	0,5678
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (14,5)	23 (14,9)	1,04 [0,55; 1,95]	1,02 [0,75; 1,39]	0,9094

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab vs. Placebo**		
	Patienten mit UE n (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,6)	8 (5,2)	2,03 [0,60; 6,88]	1,34 [0,89; 2,04]	0,2489
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (9,9)	16 (10,4)	1,06 [0,50; 2,23]	1,03 [0,72; 1,48]	0,8801
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,3)	6 (3,9)	0,73 [0,25; 2,16]	0,85 [0,46; 1,56]	0,5678
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (14,5)	23 (14,9)	1,04 [0,55; 1,95]	1,02 [0,75; 1,39]	0,9094

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 4)

Es zeigten sich in der Studie POD1UM-303 in keiner SOC oder PT statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich SUE zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (15. April 2024)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Patienten mit UE n/N (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Endokrine Erkrankung	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Nebenniereninsuffizienz	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Hypothyreose	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Immunvermittelte Enterokolitis	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Unwohlsein	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Hepatitis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Immunvermittelte Cholangitis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Arzneimittel-überempfindlichkeit	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Untersuchungen	1/152 (0,7)	3/154 (1,9)
Aspartat-Amino-transferase erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Bilirubin im Blut erhöht	1/152 (0,7)	1/154 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Arthritis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Patienten mit UE n/N (%)	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Bauchfellmetastasen	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1/152 (0,7)	2/154 (1,3)
Ataxie	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Enzephalopathie	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Periphere sensomotorische Neuropathie	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Pruritus	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Ausschlag	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (2)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Patienten mit UE n/N (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)

SOC PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Patienten mit UE n/N (%)	
Endokrine Erkrankung	0/152 (0,0)	3/154 (1,9)
Nebenniereninsuffizienz	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Hyperthyreose	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Hypothyreose	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Immunvermittelte Enterokolitis	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Unwohlsein	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Hepatitis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Immunvermittelte Cholangitis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Arzneimittel-überempfindlichkeit	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Untersuchungen	1/152 (0,7)	3/154 (1,9)
Aspartat-Amino-transferase erhöht	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Bilirubin im Blut erhöht	1/152 (0,7)	1/154 (0,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Lipase erhöht	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Arthritis	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl.	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)

SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)
	Patienten mit UE n/N (%)	
Zysten und Polypen)		
Bauchfellmetastasen	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1/152 (0,7)	2/154 (1,3)
Ataxie	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Enzephalopathie	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Periphere sensomotorische Neuropathie	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1/152 (0,7)	0/154 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/152 (0,0)	2/154 (1,3)
Pruritus	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)
Ausschlag	0/152 (0,0)	1/154 (0,6)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

In der Studie POD1UM-303 traten in keinem der Behandlungsarme Therapieabbrüche aufgrund von UE bei mehr als 2 % der Patienten auf Ebene der SOC oder PT auf (Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45). Somit hat keine einzelne SOC oder PT in relevanter Häufigkeit zu einem Therapieabbruch geführt.

Gesamtschau der Ergebnisse für UE

Die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde insgesamt gut vertragen. Das Sicherheitsprofil entsprach demjenigen vergleichbarer Kombinationstherapien aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren (56). In den Gesamtraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für UE, schwere UE und SUE. Auch auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Kombinationstherapie mit Retifanlimab. Bei den meisten UE nach SOC und PT handelte es sich um milde und gut therapierbare UE, während für schwere UE kaum signifikante UE zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten waren (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41). Insbesondere SUE traten nur in geringen Raten auf. In nur vier SOC traten bei mindestens 5 % der Patienten SUE auf, für welche jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen beobachtet wurden (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43). Lediglich bei den Therapieabbrüchen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Kombination aus Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel. Dabei zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche für einzelne SOC und PT (Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45).

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

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 4-15: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.8 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 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

[16] unbesetzt

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 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**PD-L1-Status**
Gesamtüberleben	
POD1UM-303	●
PFS	
POD1UM-303	●
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
POD1UM-303	n.d.
Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen)	
POD1UM-303	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen)	
POD1UM-303	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)	
POD1UM-303	n.d.
Sicherheit	
POD1UM-303	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.	

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-47 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 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für POD1UM-303 und PD-L1-Status

Endpunkt Operationalisierung	**PD-L1-Status**
Gesamtüberleben	
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)	
Nicht adjustiert	0,1750
Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode	0,1600
Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode	0,7550
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)	

Endpunkt Operationalisierung	**PD-L1-Status**
Nicht adjustiert	0,1160
Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode	0,1601
Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode	0,5290
PFS	
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)	
PFS – erhoben durch BICR	0,6087
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)	
PFS – erhoben durch BICR	0,9090
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k.A.
Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen)	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen)	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)	k.A.
Sicherheit	
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)	
Gesamtraten	
UE jeglichem Schweregrades	1,0000
SUE	0,6250
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,8273
UE mit Todesfolge (CTCAE-Grad 5)	0,9777
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,8043
SOC *PT*	
UE jeglichen Schweregrades	
Endokrine Erkrankung	0,9779
Hypothyreose	0,9786
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,269
Obstipation	**0,0156**
Erkrankungen des Nervensystems	0,7879
Periphere Neuropathie	**0,0413**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0,0215**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,6339
Pruritus	0,5579
Ausschlag	0,9736

Endpunkt Operationalisierung	**PD-L1-Status**
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	
Untersuchungen	0,9741
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9769
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)	
Gesamtraten	
UE jeglichem Schweregrades	1,0000
SUE	0,6250
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,7886
UE mit Todesfolge (CTCAE-Grad 5)	0,9777
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,7614
SOC *PT*	
UE jeglichen Schweregrades	
Endokrine Erkrankung	0,9772
Hypothyreose	0,9765
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,2459
Obstipation	**0,0156**
Erkrankungen des Nervensystems	0,7879
Periphere Neuropathie	**0,0380**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0,0197**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7561
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,6595
Pruritus	0,5579
Ausschlag	0,9736
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	
Untersuchungen	0,9741
k.A.: keine Angabe; n.b.: nicht berechenbar, da das statistische Modell nicht konvergierte.	

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 %) beschrieben. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % ist aufgrund der geringen Fallzahl (N = 14 pro Studienarm) deutlich eingeschränkt. Die resultierenden Daten sind mit entsprechenden Unsicherheiten behaftet und erlauben daher keine belastbare Interpretation hinsichtlich des Behandlungseffekts in dieser Subgruppe. Auf eine Beschreibung der Daten wurde daher verzichtet. Aussagekräftige Ergebnisse liegen hingegen für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % vor (N = 140 pro Studienarm). In dieser Subgruppe zeigen sich konsistente und gleichgerichtete Effekte im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation, was die Robustheit der beobachteten Behandlungseffekte zusätzlich unterstützt.

Gesamtüberleben

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			
Interaktions-p-Wert: 0,175			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	65 (46,4)	44 (31,4)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Zensiert	75 (53,6)	96 (68,6)
	Median (Monate)[a] [95 %-KI]	23,0 [15,1; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,64 [0,43; 0,93]	
	p-Wert[c]	**0,0101**	
PD-L1 < 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	14	14
	Tod	8 (57,1)	9 (64,3)
	Zensiert	6 (42,9)	5 (35,7)
	Median (Monate)[a] [95 %-KI]	19,9 [8,2; n.b.]	13,0 [7,6; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	1,56 [0,53; 4,57]	
	p-Wert[c]	0,7914	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
Interaktions-p-Wert: 0,116			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	84 (60)	68 (48,6)
	Zensiert	56 (40)	72 (51,4)
	Median (Monate)[a] [95 %-KI]	22,7 [15,7; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,68 [0,50; 0,94]	
	p-Wert[c]	**0,0187**	
	Patienten mit Ereignis, n (%)		

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
PD-L1 < 1 %	N	14	14
	Tod	10 (71,4)	10 (71,4)
	Zensiert	4 (28,6)	4 (28,6)
	Median (Monate)[a] [95 %-KI]	19,1 [8,2; n.b.]	13,0 [7,6; 32,8]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	1,43 [0,59; 3,46]	
	p-Wert[c]	0,4240	

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.

b: Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt.

Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Der PD-L1-Expressionsstatus wurde von einem Zentrallabor bestimmt, basierend auf der Expression in Tumor- und Immunzellen. Patienten mit fehlenden Daten zur PD-L1-Expression wurden der Gruppe PD-L1 < 1 % zugeordnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2-4)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Gesamtüberleben nach RPSFT- und IPCW-Methode für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			
RPSFT-Methode[a]			
Interaktions-p-Wert: 0,16			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	65 (46,4)	44 (31,4)
	Zensiert	75 (53,6)	96 (68,6)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	19,1 [13,4; n.b.]	29,2 [26,8; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,57 [0,39; 0,84]	
	p-Wert[e]	**0,0020**	
PD-L1 < 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	14	14
	Tod	8 (57,1)	9 (64,3)
	Zensiert	6 (42,9)	5 (35,7)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	19,9 [8,1; n.b.]	13,0 [7,6; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 % KI]	1,32 [0,46; 3,84]	
	p-Wert[e]	0,6972	
IPCW-Methode[b]			
Interaktions-p-Wert: 0,755			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	34 (24,3)	44 (31,4)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
	Zensiert	106 (75,7)	96 (68,6)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	23,0 [11,5; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,60 [0,37; 0,97]	
	p-Wert[e]	**0,0074**	
PD-L1 < 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	14	14
	Tod	4 (28,6)	9 (64,3)
	Zensiert	10 (71,4)	5 (35,7)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	8,2 [6,8; n.b.]	13,0 [7,6; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,72 [0,25; 2,04]	
	p-Wert[e]	0,2768	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
RPSFT-Methode[a]			
Interaktions-p-Wert: 0,1601			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	84 (60,0)	68 (48,6)
	Zensiert	56 (40,0)	72 (51,4)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	16,3 [13,1; 22,2]	36,9 [26,3; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,84 [0,72; 0,98]	
	p-Wert[e]	**0,0047**	
	Patienten mit Ereignis, n (%)		

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
PD-L1 < 1 %	N	14	14
	Tod	10 (71,4)	10 (71,4)
	Zensiert	4 (28,6)	4 (28,6)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	23,4 [8,2; 46,1]	13,0 [7,6; 32,8]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	1,18 [0,73; 1,92]	
	p-Wert[e]	0,3098	
IPCW-Methode[b]			
Interaktions-p-Wert: 0,5290			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Tod	38 (27,1)	68 (48,6)
	Zensiert	102 (72,9)	72 (51,4)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	17,7 [12,7; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,51 [0,34; 0,78]	
	p-Wert[e]	0,0004	
PD-L1 < 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	14	14
	Tod	4 (28,6)	10 (71,4)
	Zensiert	10 (71,4)	4 (28,6)
	Median (Monate)[c] [95 %-KI]	8,2 [6,8; n.b.]	13,0 [7,6; 32,8]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,79 [0,28; 2,21]	
	p-Wert[e]	0,3322	

	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**
a: Die RPSFT-Analyse folgte einem mehrstufigen, naiven Ansatz, bei dem die Variation der kontrafaktischen Überlebenszeit, die durch Unterschiede im individuellen Beschleunigungsfaktor bedingt ist, nicht berücksichtigt wurde. b: Bei der IPCW-Methode wurden ausschließlich Todesfälle vor dem Crossover berücksichtigt. Die IPCW-Analyse basierte auf gewichteten Zensierungsmodellen, in denen neben den Stratifizierungsfaktoren auch Alter, Geschlecht, ECOG-Status zu Studienbeginn sowie die Tumorausdehnung als Baseline-Kovariaten berücksichtigt wurden. Zeitabhängige Kovariaten umfassten den Verlauf des ECOG-Status, prozentuale Veränderungen der Tumorausdehnung, Indikatoren für Krankheitsprogression, neue Läsionen sowie SUE. Stabilisierte Gewichte wurden aus den Zensierungswahrscheinlichkeiten abgeleitet, bei einem Maximalwert von 10 getrimmt und in die gewichteten stratifizierten Log-Rank-Tests sowie in das gewichtete stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell integriert. Patienten mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert; eine weitere Nachbeobachtung erfolgte nicht. c: 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. d: Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt. Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde. e: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde von einem Zentrallabor bestimmt, basierend auf der Expression in Tumor- und Immunzellen. Patienten mit fehlenden Daten zur PD-L1-Expression wurden der Gruppe PD-L1 < 1 % zugeordnet. Die Crossover-adjustierte Analyse unter Anwendung der RPSFT-Methode folgt einem naiven mehrstufigen Ansatz und berücksichtigt nicht jenen Anteil der Variation in der kontrafaktischen Überlebenszeit, der aus der Variation des Beschleunigungsfaktors bei Patienten resultiert, die vom Kontrollarm in den Verumarm gewechselt sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2-4)		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (1. August 2025) betrug das mediane Gesamtüberleben in der Studie POD1UM-303 für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % im Verumarm (N = 140) 36,9 Monate (95 %-KI = [26,3; n.b.]) und im Kontrollarm (N = 140) 22,7 Monate (95 %-KI = [15,7; 27,9]). Unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde somit für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie gezeigt (HR = 0,68; 95 %-KI = [0,50; 0,94]; p = 0,0187). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos der Patienten um 32 % (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-16).

Durch das im Studienverlauf erfolgte Crossover wird der tatsächliche Behandlungseffekt von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unterschätzt.

Zur Adjustierung gegen diese Verzerrung wurden ein RPSFT- und ein IPCW-Modell angewendet (Tabelle 4-49, KM-Kurven im Anhang 4-G). Unter Adjustierung mit RPSFT-

Methode lag die mediane Überlebenszeit für Patienten mit PD-L1 ≥ 1 % im Kontrollarm bei 16,3 Monaten (95 %-KI = [13,1; 22,2]), während das HR bei 0,84 (95 %-KI = [0,72; 0,98]; p = 0,0047) lag. Nach Adjustierung mittels IPCW-Methode betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % im Kontrollarm 17,7 Monate (95 %-KI = [12,7; 27,9]). Das HR betrug 0,51 (95 %-KI = [0,34; 0,78]; p = 0,0004).

Damit bestätigten die Daten zum finalen Datenschnitt (1. August 2025) den statistisch signifikanten Vorteil von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit einem PD-L1-Status von ≥ 1 % im Gesamtüberleben aus dem primären Datenschnitt (15. April 2024), sowohl ohne Adjustierung (Tabelle 4-48, KM-Kurven im Anhang 4-G) als auch unter Adjustierung des Crossovers (Tabelle 4-49, KM-Kurven im Anhang 4-G).

Für Patienten mit einem PD-L1-Status von < 1 % zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollarm im Gesamtüberleben (Abbildung 4-17 und Anhang 4-G). Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der niedrigen Anzahl von jeweils 14 Patienten pro Arm mit Unsicherheiten behaftet.

Der Interaktions-p-Wert war in keiner der Analysen statistisch signifikant (nicht-adjustierte Analyse: p = 0,116; RPSFT-Methode: p = 0,1601; IPCW-Methode: p = 0,5290). Daher liegen für das Gesamtüberleben keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vor.

Insgesamt zeigte sich somit unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

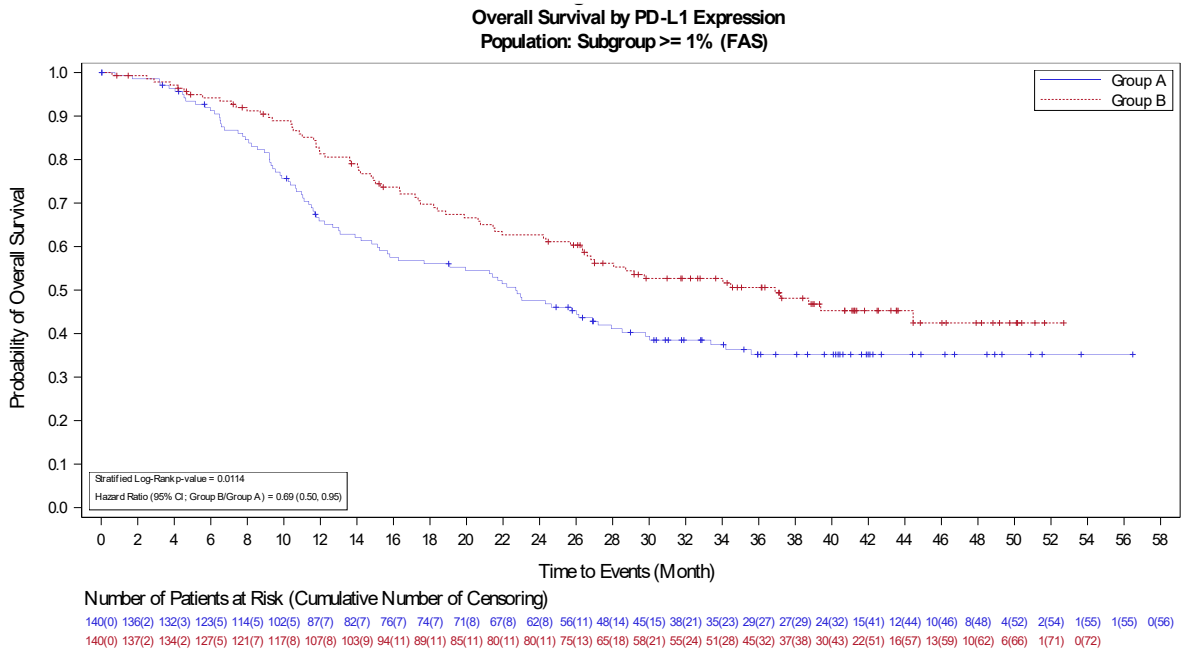

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

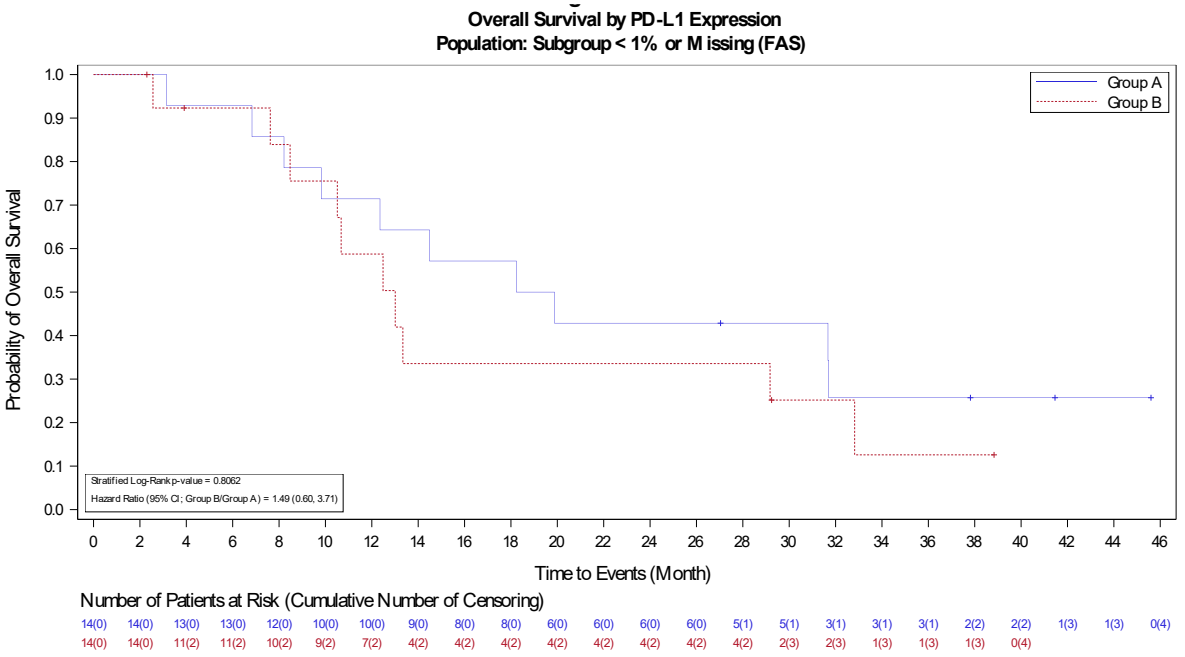

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe PD-L1 < 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel**
Interaktions-p-Wert: 0,6087			
PD-L1 ≥ 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	140	140
	Gesamt	98 (70,0)	83 (59,3)
	Tod	3 (3,1)	5 (6,0)
	Krankheitsprogression	95 (96,9)	78 (94,0)
	Zensiert	42 (30,0)	57 (40,7)
	Median (Monate)[b] [95 %-KI]	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,64 [0,48; 0,86]	
	p-Wert[c]	**0,0014**	
PD-L1 < 1 %	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		
	N	14	14
	Gesamt	12 (85,7)	9 (64,3)
	Tod	1 (8,3)	1 (11,1)
	Krankheitsprogression	11 (91,7)	8 (88,9)
	Zensiert	2 (14,3)	5 (35,7)
	Median (Monate)[b] [95 %-KI]	4,8 [1,9; 7,3]	7,5 [2,0; 11,1]
	Behandlungseffekt		
	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	0,53 [0,21; 1,36]	
	p-Wert[c]	0,0902	

a: Gemäß RECIST v1.1 ist das PFS definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der Krankheitsprogression, bestimmt durch BICR, oder bis zum Tod aus beliebiger Ursache, falls dieser vor der Progression eintritt.

b: Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das KI für die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wird nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

c: Nominale p-Werte werden als zusammenfassende Statistik angegeben.

d: Zur Schätzung des HR wird eine stratifizierte Cox-Regression mit der Efron-Methode zur Behandlung von uneindeutigen Fällen verwendet.

Die Anzahl der Monate wurde berechnet, indem die Anzahl der Tage durch 30,4375 geteilt wurde.

Der PD-L1-Expressionsstatus wurde von einem Zentrallabor bestimmt, basierend auf der Expression in Tumor- und Immunzellen. Patienten mit fehlenden Daten zur PD-L1-Expression wurden der Gruppe PD-L1 < 1 % zugeordnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2-4)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (15. April 2024) der Studie POD1UM-303 wiesen im Verumarm (N = 140) unter Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel 83 Patienten (59,3 %) mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % Ereignisse auf. Zu diesen Ereignissen zählten im Verumarm bei Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % 5 Todesfälle (6,0 %) und 78 Krankheitsprogressionen (94,0 %). Im Kontrollarm (N = 140) unter Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel traten bei 98 Patienten (70,0 %) mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % Ereignisse auf: 3 Todesfälle (3,1 %) und 95 Krankheitsprogressionen (96,9 %).

Das mediane PFS betrug im Verumarm für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % 9,3 Monate (95 %-KI = [7,7; 13,4]), während es im Kontrollarm 7,4 Monate (95 %-KI = [7,2; 9,2]) betrug. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden war im Verumarm für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % im Vergleich zum Kontrollarm um 36 % reduziert (HR = 0,64; 95 %-KI = [0,48; 0,86]). Dieser Vorteil ist statistisch signifikant (p = 0,0016) (Tabelle 4-50).

Die KM-Kurve zeigt den Vorteil einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Kombination von Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bezüglich des PFS (Abbildung 4-18).

Für Patienten mit einem PD-L1-Status von < 1 % zeigten sich kein statistisch signifikanter Unterschied im PFS zwischen Verum- und Kontrollarm (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-18). Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der niedrigen Anzahl von jeweils 14 Patienten pro Arm mit Unsicherheiten behaftet.

Auch zum finalen Datenschnitt (1. August 2025) zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit einem PD-L1-Status von ≥ 1 % im PFS (Anhang 4-G).

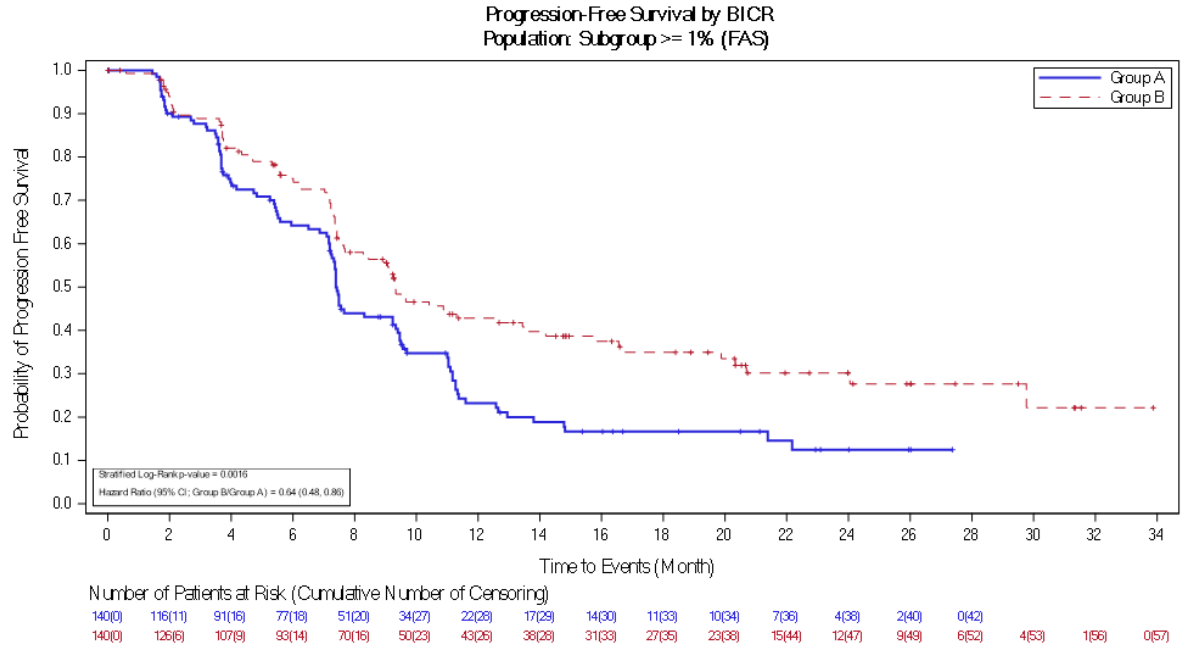

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

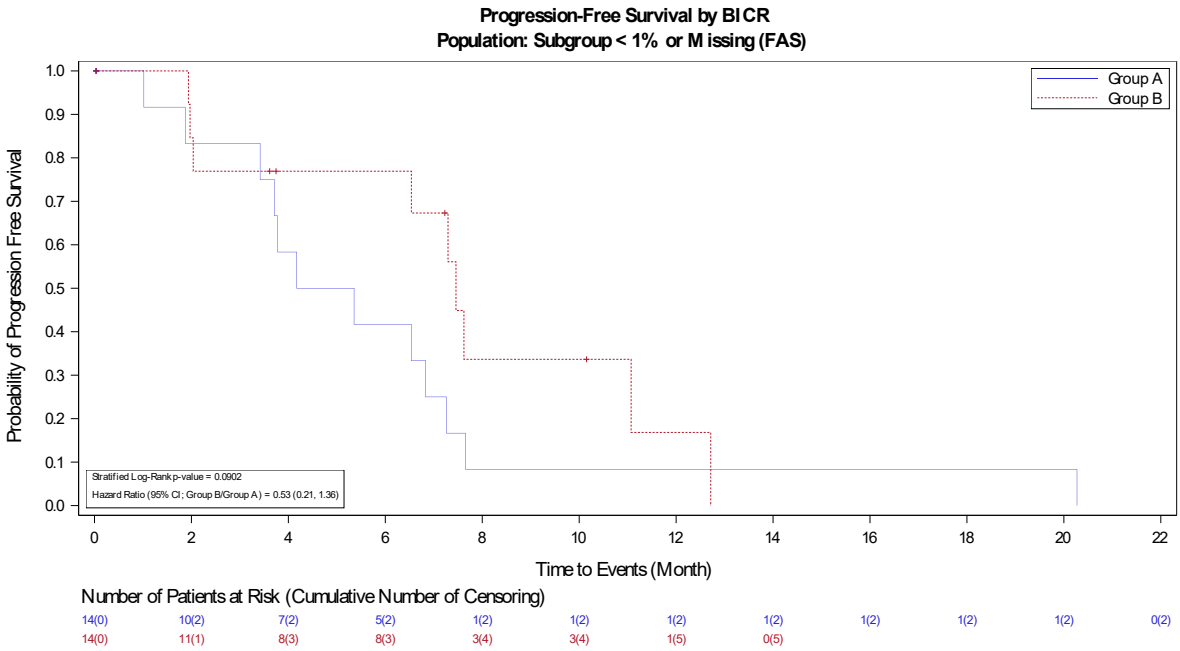

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, erhoben durch das BICR für die Subgruppe PD-L1 < 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POD1UM-303), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe PD-L1-Status – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n (%)		**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	UE	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	[n.b.; n.b.]	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %		138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	[n.b.; n.b.]	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	
PD-L1 < 1 %	SUE	7/14 (50,0)	7/14 (50,0)	1,00 [0,23; 4,40]	1,00 [0,48; 2,10]	1,0000	0,6250
PD-L1 ≥ 1 %		52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	1,48 [0,91; 2,38]	1,25 [0,95; 1,65]	0,1112	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 1)	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	[n.b.; n.b.]	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %		137/138 (99,3)	139/140 (99,3)	1,01 [0,06; 16,39]	1,00 [0,98; 1,02]	0,9919	

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 2)	14/14 (100,0)	13/14 (92,9)	[n.b.; n.b.]	0,93 [0,80; 1,07]	n.b.	0,9720
PD-L1 ≥ 1 %		133/138 (96,4)	139/140 (99,3)	5,23 [0,60; 45,32]	1,03 [0,99; 1,07]	0,0958	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 3)	12/14 (85,7)	12/14 (85,7)	1,00 [0,12; 8,31]	1,00 [0,74; 1,35]	1,0000	0,6721
PD-L1 ≥ 1 %		101/138 (73,2)	114/140 (81,4)	1,61 [0,91; 2,84]	1,11 [0,98; 1,26]	0,1014	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 4)	3/14 (21,4)	3/14 (21,4)	1,00 [0,16; 6,08]	1,00 [0,24; 4,13]	1,0000	0,5955
PD-L1 ≥ 1 %		20/138 (14,5)	31/140 (22,1)	1,68 [0,90; 3,12]	1,53 [0,92; 2,55]	0,1000	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 5)	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	[n.b.; n.b.]	[n.b.; n.b.]	0,3173	0,9777
PD-L1 ≥ 1 %		1/138 (0,7)	3/140 (2,1)	3,00 [0,31; 29,20]	2,96 [0,31; 28,08]	0,3217	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad < 3)	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	[n.b.; n.b.]	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %		138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	[n.b.; n.b.]	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	12/14 (85,7)	13/14 (92,9)	2,17 [0,17; 27,08]	1,08 [0,84; 1,40]	0,5485	0,8273
PD-L1 ≥ 1 %		102/138 (73,9)	115/140 (82,1)	1,62 [0,91; 2,89]	1,11 [0,98; 1,26]	0,098	
PD-L1 < 1 %	Therapieabbruch aufgrund von UE	1/14 (7,1)	3/14 (21,4)	3,55 [0,32; 39,14]	3,00 [0,35; 25,46]	0,2888	0,8043
PD-L1 ≥ 1 %		3/138 (2,2)	14/140 (10,0)	5,00 [1,40; 17,81]	4,60 [1,35; 15,65]	**0,0066**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe PD-L1-Status – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	UE	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %	UE	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 < 1 %	SUE	7/14 (50,0)	7/14 (50,0)	1,00 [0,23; 4,40]	1,00 [0,48; 2,10]	1,0000	0,6250
PD-L1 ≥ 1 %	SUE	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	1,48 [0,91; 2,38]	1,25 [0,95; 1,65]	0,1112	0,6250
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 1)	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %	UE (CTCAE-Grad 1)	137/138 (99,3)	139/140 (99,3)	1,01 [0,06; 16,39]	1,00 [0,98; 1,02]	0,9919	1,0000

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 2)	14/14 (100,0)	13/14 (92,9)	n.b.	0,93 [0,80; 1,07]	n.b.	0,9720
PD-L1 ≥ 1 %		133/138 (96,4)	139/140 (99,3)	5,23 [0,60; 45,32]	1,03 [0,99; 1,07]	0,0958	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 3)	12/14 (85,7)	12/14 (85,7)	1,00 [0,12; 8,31]	1,00 [0,74; 1,35]	1,0000	0,7159
PD-L1 ≥ 1 %		104/138 (75,4)	115/140 (82,1)	1,50 [0,84; 2,69]	1,09 [0,96; 1,23]	0,1676	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 4)	3/14 (21,4)	3/14 (21,4)	1,00 [0,16; 6,08]	1,00 [0,24; 4,13]	1,0000	0,5955
PD-L1 ≥ 1 %		20/138 (14,5)	31/140 (22,1)	1,68 [0,90; 3,12]	1,53 [0,92; 2,55]	0,1000	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad 5)	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	n.b.	n.b.	0,3173	0,9777
PD-L1 ≥ 1 %		1/138 (0,7)	3/140 (2,1)	3,00 [0,31; 29,20]	2,96 [0,31; 28,08]	0,3217	
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad < 3)	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	1,0000
PD-L1 ≥ 1 %		138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	n.b.	1,00 [1,00; 1,00]	n.b.	

		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n (%)		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	12/14 (85,7)	13/14 (92,9)	2,17 [0,17; 27,08]	1,08 [0,84; 1,40]	0,5485	0,7886
PD-L1 ≥ 1 %		105/138 (76,1)	116/140 (82,9)	1,52 [0,84; 2,74]	1,09 [0,97; 1,23]	0,1629	
PD-L1 < 1 %	Therapieabbruch aufgrund von UE	1/14 (7,1)	3/14 (21,4)	3,55 [0,32; 39,14]	3,00 [0,35; 25,46]	0,2888	0,7614
PD-L1 ≥ 1 %		3/138 (2,2)	15/140 (10,7)	5,40 [1,53; 19,10]	4,93 [1,46; 16,65]	**0,0039**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 4)

In der Studie POD1UM-303 traten bei Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % sowohl im Verumarm unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als auch im Kontrollarm unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei allen Patienten (100,0 %) UE auf (Tabelle 4-52).

SUE wurden im Verumarm bei 66 Patienten (47,1 %) mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % und im Kontrollarm bei 52 Patienten (37,7 %) beobachtet. Das OR lag in der Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bei 1,48 (95 %-KI = [0,91; 2,38]) und das RR bei 1,25 (95 %-KI = [0,95; 1,65]) mit einem p-Wert von 0,1112. Somit zeigte sich für Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % in Bezug auf SUE zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde im Verumarm bei 15 Patienten (10,7 %) mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % und im Kontrollarm bei 3 Patienten (2,2 %) verzeichnet. Das OR lag bei 5,40 (95 %-KI = [1,53; 19,10]), das RR bei 4,93 (95 %-KI = [1,46; 16,65]) und der p-Wert bei 0,0039. Der Unterschied war somit statistisch signifikant.

Für Patienten mit einem PD-L1-Status von < 1 % zeigten sich in den Gesamtraten der UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der niedrigen Anzahl von jeweils 14 Patienten pro Arm mit Unsicherheiten behaftet.

In der Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads der UE. Die beobachteten UE lassen somit keine Hinweise auf eine zusätzliche Toxizität durch Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erkennen. Die Interaktions-p-Werte waren in keiner der durchgeführten Analysen statistisch signifikant, sodass keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vorliegen.

Damit wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (1. August 2025) bestätigt und es ergaben sich keine abweichenden Sicherheitssignale (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Endokrine Erkrankung**	0/14 (0,0)	2/14 (14,3)	n.b.	n.b.	0,1495	0,9779
PD-L1 ≥ 1 %		6/138 (4,3)	35/140 (25,0)	7,33 [2,97; 18,09]	5,75 [2,50; 13,23]	**< 0,0001**	
PD-L1 < 1 %	Hypothyreose	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	n.b.	n.b.	0,3173	0,9786
PD-L1 ≥ 1 %		5/138 (3,6)	21/140 (15,0)	4,69 [1,72; 12,84]	4,14 [1,61; 10,67]	**0,0011**	
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**	13/14 (92,9)	11/14 (78,6)	0,28 [0,03; 3,11]	0,85 [0,62; 1,15]	0,2888	0,269
PD-L1 ≥ 1 %		120/138 (87,0)	124/140 (88,6)	1,16 [0,57; 2,39]	1,02 [0,93; 1,11]	0,6817	
PD-L1 < 1 %	Obstipation	10/14 (71,4)	3/14 (21,4)	0,11 [0,02; 0,61]	0,30 [0,10; 0,86]	**0,0092**	**0,0156**
PD-L1 ≥ 1 %		51/138 (37,0)	52/140 (37,1)	1,01 [0,62; 1,64]	1,01 [0,74; 1,37]	0,9744	

Sub-gruppe	SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n/N (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen des Nervensystems**	9/14 (64,3)	9/14 (64,3)	1,00 [0,21; 4,69]	1,00 [0,58; 1,74]	1,0000	0,7879
PD-L1 ≥ 1 %		101/138 (73,2)	96/140 (68,6)	0,80 [0,48; 1,34]	0,94 [0,81; 1,09]	0,3978	
PD-L1 < 1 %	Periphere Neuropathie	2/14 (14,3)	7/14 (50,0)	6,00 [0,97; 37,30]	3,50 [0,88; 13,99]	**0,0469**	**0,0413**
PD-L1 ≥ 1 %		44/138 (31,9)	39/140 (27,9)	0,82 [0,49; 1,38]	0,87 [0,61; 1,25]	0,4640	
PD-L1 < 1 %	**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**	3/14 (21,4)	9/14 (64,3)	6,60 [1,23; 35,44]	3,00 [1,02; 8,80]	**0,0244**	**0,0215**
PD-L1 ≥ 1 %		69/138 (50,0)	64/140 (45,7)	0,84 [0,53; 1,35]	0,91 [0,72; 1,17]	0,4753	
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**	5/14 (35,7)	8/14 (57,1)	2,40 [0,52; 10,99]	1,60 [0,69; 3,69]	0,2643	0,7289
PD-L1 ≥ 1 %		38/138 (27,5)	57/140 (40,7)	1,81 [1,09; 2,99]	1,48 [1,06; 2,07]	**0,0208**	

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**	10/14 (71,4)	10/14 (71,4)	1,00 [0,19; 5,15]	1,00 [0,63; 1,60]	1,0000	0,6339
PD-L1 ≥ 1 %		87/138 (63,0)	101/140 (72,1)	1,52 [0,92; 2,52]	1,14 [0,97; 1,35]	0,1056	
PD-L1 < 1 %	Pruritus	1/14 (7,1)	2/14 (14,3)	2,17 [0,17; 27,08]	2,00 [0,20; 19,62]	0,5485	0,5579
PD-L1 ≥ 1 %		9/138 (6,5)	35/140 (25,0)	4,78 [2,20; 10,39]	3,83 [1,92; 7,67]	**< 0,0001**	
PD-L1 < 1 %	Ausschlag	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	n.b.	n.b.	0,3173	0,9736
PD-L1 ≥ 1 %		11/138 (8,0)	24/140 (17,1)	2,39 [1,12; 5,09]	2,15 [1,10; 4,22]	**0,0214**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT jeglichem Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Endokrine Erkrankung**	0/14 (0,0)	2/14 (14,3)	n.b.	n.b.	0,1495	0,9772
PD-L1 ≥ 1 %		8/138 (5,8)	34/140 (24,3)	5,21 [2,31; 11,74]	4,19 [2,01; 8,72]	**< 0,0001**	
PD-L1 < 1 %	Hypothyreose	0/14 (0,0)	2/14 (14,3)	n.b.	n.b.	0,1495	0,9765
PD-L1 ≥ 1 %		6/138 (4,3)	20/140 (14,3)	3,67 [1,42; 9,44]	3,29 [1,36; 7,93]	**0,0045**	
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**	13/14 (92,9)	11/14 (78,6)	0,28 [0,03; 3,11]	0,85 [0,62; 1,15]	0,2888	0,2459
PD-L1 ≥ 1 %		120/138 (87,0)	125/140 (89,3)	1,25 [0,60; 2,59]	1,03 [0,94; 1,12]	0,5490	
PD-L1 < 1 %	Obstipation	10/14 (71,4)	3/14 (21,4)	0,11 [0,02; 0,61]	0,30 [0,10; 0,86]	**0,0092**	**0,0156**
PD-L1 ≥ 1 %		53/138 (38,4)	54/140 (38,6)	1,01 [0,62; 1,63]	1,00 [0,75; 1,35]	0,9774	

Sub-gruppe	SOC PT	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)	Behandlungseffekt			
		Patienten mit UE n/N (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert[a]	Interaktions-p-Wert
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen des Nervensystems**	9/14 (64,3)	9/14 (64,3)	1,00 [0,21; 4,69]	1,00 [0,58; 1,74]	1,0000	0,7879
PD-L1 ≥ 1 %		101/138 (73,2)	96/140 (68,6)	0,80 [0,48; 1,34]	0,94 [0,81; 1,09]	0,3978	
PD-L1 < 1 %	Periphere Neuropathie	2/14 (14,3)	7/14 (50,0)	6,00 [0,97; 37,30]	3,50 [0,88; 13,99]	0,0469	**0,0380**
PD-L1 ≥ 1 %		45/138 (32,6)	39/140 (27,9)	0,80 [0,48; 1,33]	0,85 [0,60; 1,22]	0,3892	
PD-L1 < 1 %	**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**	3/14 (21,4)	9/14 (64,3)	6,60 [1,23; 35,44]	3,00 [1,02; 8,80]	**0,0244**	**0,0197**
PD-L1 ≥ 1 %		70/138 (50,7)	64/140 (45,7)	0,82 [0,51; 1,31]	0,90 [0,71; 1,15]	0,4041	
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**	5/14 (35,7)	8/14 (57,1)	2,40 [0,52; 10,99]	1,60 [0,69; 3,69]	0,2643	0,7561
PD-L1 ≥ 1 %		38/138 (27,5)	58/140 (41,4)	1,86 [1,13; 3,08]	1,50 [1,08; 2,10]	**0,0150**	

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**	10/14 (71,4)	10/14 (71,4)	1,00 [0,19; 5,15]	1,00 [0,63; 1,60]	1,0000	0,6595
PD-L1 ≥ 1 %		88/138 (63,8)	101/140 (72,1)	1,47 [0,89; 2,44]	1,13 [0,96; 1,33]	0,1352	
PD-L1 < 1 %	Pruritus	1/14 (7,1)	2/14 (14,3)	2,17 [0,17; 27,08]	2,00 [0,20; 19,62]	0,5485	0,5579
PD-L1 ≥ 1 %		9/138 (6,5)	35/140 (25,0)	4,78 [2,20; 10,39]	3,83 [1,92; 7,67]	**< 0,0001**	
PD-L1 < 1 %	Ausschlag	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	n.b.	n.b.	0,3173	0,9736
PD-L1 ≥ 1 %		11/138 (8,0)	24/140 (17,1)	2,39 [1,12; 5,09]	2,15 [1,10; 4,22]	**0,0214**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 4)

Es werden ausschließlich UE auf SOC- oder PT-Ebene der Studie POD1UM-303 dargestellt, wenn entweder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation vorlag oder ein statistisch signifikanter Interaktionsterm in der Subgruppenanalyse beobachtet wurde und das jeweilige Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftrat. Im Folgenden werden diejenigen SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Interaktionsterm beschrieben.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich für die PT Obstipation in der Analyse der Subgruppe PD-L1-Status zur Baseline eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0156. In der Subgruppe mit PD-L1-Status < 1 % zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 0,11 95 %-KI = [0,02; 0,61]; RR = 0,30 95 %-KI = [0,10; 0,86]; p = 0,0092). In der Subgruppe mit PD-L1-Status ≥ 1 % zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 1,01 95 %-KI = [0,62; 1,63]; RR = 1,00 95 %-KI = [0,75; 1,35]; p = 0,9774) (Tabelle 4-54).

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems ergibt sich für die PT Periphere Neuropathie in der Analyse der Subgruppe mit PD-L1-Status zur Baseline eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0380. In der Subgruppe mit PD-L1-Status < 1 % zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 6,00 95 %-KI = [0,97; 37,30]; RR = 3,50 95 %-KI = [0,88; 13,99]; p = 0,0469). In der Subgruppe mit PD-L1-Status ≥ 1 % zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 0,80 95 %-KI = [0,48; 1,33]; RR = 0,85 95 %-KI = [0,60; 1,22]; p = 0,3892).

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Analyse der Subgruppe mit PD-L1-Status zur Baseline ergibt sich eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0197. In der Subgruppe mit PD-L1-Status < 1 % ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 6,60 95 %-KI = [1,23; 35,44]; RR = 3,00 95 %-KI = [1,02; 8,80]; p = 0,0244). In der Subgruppe mit PD-L1-Status ≥ 1 % zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR = 0,82 95 %-KI = [0,51; 1,31]; RR = 0,90 95 %-KI = [0,71; 1,15]; p = 0,4041).

Die Ergebnisse des primären Datenschnitts (Tabelle 4-53) konnten mit dem finalen Datenschnitt bestätigt werden (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), primärer Datenschnitt (15. April 2024)

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Untersuchungen**	0/14 (0,0)	3/14 (21,4)	n.b.	n.b.	0,0719	0,9741
PD-L1 ≥ 1 %		25/138 (18,1)	41/140 (29,3)	1,87 [1,06; 3,30]	1,62 [1,04; 2,51]	**0,0289**	
PD-L1 < 1 %	Neutrophilenzahl erniedrigt	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	n.b.	n.b.	0,3173	0,9769
PD-L1 ≥ 1 %		13/138 (9,4)	25/140 (17,9)	2,09 [1,02; 4,28]	1,90 [1,01; 3,55]	**0,041**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2, 3)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population (POD1UM-303, randomisierte Behandlungsphase), finaler Datenschnitt (1. August 2025)

Sub-gruppe	**SOC** PT	**Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 152)**	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**	**Behandlungseffekt**			
		Patienten mit UE n/N (%)		**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**	**Interaktions-p-Wert**
PD-L1 < 1 %	**Untersuchungen**	0/14 (0,0)	3/14 (21,4)	n.b.	n.b.	0,0719	0,9741
PD-L1 ≥ 1 %		25/138 (18,1)	41/140 (29,3)	1,87 [1,06; 3,30]	1,62 [1,04; 2,51]	**0,0289**	

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (3, 4)

Es werden ausschließlich UE auf SOC- oder PT-Ebene der Studie POD1UM-303 dargestellt, wenn entweder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation vorliegt oder ein statistisch signifikanter Interaktionsterm in der Subgruppenanalyse beobachtet wurde und das jeweilige Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarme auftrat.

Für keine der in der Gesamtpopulation statistisch signifikant unterschiedlichen UE auf SOC- oder PT-Ebene ergab sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (Tabelle 4-53 und Tabelle 4-56). Es liegen daher keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppe für diese UE vor.

Schwere UE, SUE und Therapieabbrüche nach SOC und PT

Die Ergebnisse zu SUE nach SOC und PT zeigten für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher wurden keine Subgruppenanalysen für die SUE durchgeführt. Hinsichtlich schwerer UE zeigten sich wie für die Gesamtpopulation auch in der Subgruppe mit Patienten mit PD-L1-Status ≥1 % Nachteile für den Verumarm in der SOC Untersuchungen (OR = 1,87 95 %-KI = [1,06; 3,30]; RR = 1,62 95 %-KI = [1,04; 2,51]; p = 0,0289). In der Subgruppe mit Patienten mit PD-L1-Status <1 % zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es ergab sich kein Hinweis auf Effektmodifikation durch den PD-L1-Status.

Gesamtschau der Ergebnisse für UE

Zusammenfassend ergeben sich in der Studie POD1UM-303 keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation hinsichtlich der Gesamtraten von UE durch die untersuchte Subgruppe. Einzelne statistisch signifikante Interaktionsterme ergaben sich in wenigen SOC oder PT von leichtem oder moderatem Schweregrad (Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54). Dabei ist jedoch nicht von einer systematischen Effektmodifikation auszugehen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation. Es ergeben sich keine belastbaren Anhaltspunkte für ein differenziertes Sicherheitsprofil zwischen den Subgruppen PD-L1-Status <1 % und PD-L1-Status ≥1 % unter der Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

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 Ein- beziehungsweise 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-60 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 4-61: 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 4-62: 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 4-62 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-65 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 Abschnitt4.3.1.3.2.***

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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.

Studienqualität

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wird die Studie POD1UM-303 herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie und ist somit der Evidenzstufe 1b zuzuordnen. In der Studie wurde das zu bewertende Arzneimittel Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel untersucht. Bei der Studie POD1UM-303 handelt es sich um eine klinische Studie mit Crossover-Design. Patienten, die dem Kontrollarm (Chemotherapie) zugeordnet waren, wurde nach einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression der Wechsel in den Verumarm ermöglicht, um unverblindet mit Retifanlimab als Monotherapie weiter behandelt zu werden.

Die Zuteilung in den Retifanlimab- bzw. Placebo-Arm erfolgte randomisiert. Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Prüfärzte erhielten keine Informationen über die Randomisierungscodes. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Demnach ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Ebene der Studie POD1UM-303 auszugehen.

Die Studie POD1UM-303 wurde gemäß den internationalen Standards für gute klinische Praxis durchgeführt. Insgesamt ist unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, des niedrigen Verzerrungspotenzials und des Studiendesigns von einer hohen Studienqualität auszugehen.

Validität der Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC zu zeigen, werden die Ergebnisse der Endpunkte für die Gesamtpopulation und die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status dargestellt. Im Studienbericht liegen keine Hinweise auf verzerrende Effekte auf Ebene der Endpunkte vor, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie POD1UM-303 anhand objektiv messbarer Kriterien über die gesamte Studiendauer erhoben. Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß AM-NutzenV unmittelbar patientenrelevant. Im Studienbericht liegen keine Hinweise auf verzerrende Effekte für das Gesamtüberleben vor, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird. Es handelt sich beim Endpunkt Gesamtüberleben demnach um einen validierten und patientenrelevanten Endpunkt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität werden im vorliegenden Nutzendossier Ergebnisse für die Endpunkte PFS, das Tumoransprechen, EQ-5D VAS sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Das PFS ist der primäre Endpunkt der Studie POD1UM-303 und ist definiert als der Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, falls dieser vor der Krankheitsprogression eintrat. Das PFS wurde über den gesamten Studienverlauf erhoben. Sowohl die Prüfärzte als auch ein unabhängiges Komitee haben für die Bewertung einer Krankheitsprogression die internationalen, objektiven Kriterien nach RECIST v1.1 angewendet. Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte ebenfalls kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf. Für die Bewertung des Ansprechens wurden internationale, objektive Kriterien herangezogen. Für das PFS finden sich in den Studienunterlage keine Hinweise auf verzerrende Aspekte, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

Beim EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 handelt es sich um patientenberichtete, validierte Fragebögen, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden. Die Rücklaufquoten sind im vorliegenden Fall über den Studienverlauf jedoch zu gering, um für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen zu werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zum EQ-5D VAS und zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie Morbidität ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 werden in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten über den Studienverlauf werden auch hier die Ergebnisse nur deskriptiv dokumentiert.

Die UE wurden in der Studie POD1UM-303 kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf erhoben und in diesem Nutzendossier gemäß der G-BA Modulvorlage dargestellt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Sicherheit ist niedrig.

Insgesamt handelt es sich bei den in der Studie POD1UM-303 erhobenen und für dieses Nutzendossier herangezogenen Endpunkten um im Anwendungsgebiet validierte und akzeptierte Erhebungen. Die Details und die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3 dargestellt. Insgesamt lässt sich anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studie POD1UM-303 ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, 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.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt anhand der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und UE. Für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden der primäre Datenschnitt (15. April 2024) sowie der finale Datenschnitt (1. August 2025) nach Erreichen des medianen Gesamtüberlebens der Studie POD1UM-303 dargestellt.

Es werden für die Zusatznutzen Ableitung die Daten des FAS sowie die der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 ≥ 1 % herangezogen. Die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % umfasste pro Studienarm lediglich 14 Patienten, sodass diese Ergebnisse nur begrenzt aussagekräftig sind.

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (POD1UM-303)

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		**Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
Mortalität			
Gesamtüberleben[a]			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
23 [15,1; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,7 [0,49; 1,01] 0,0273	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode			
19,1 [13,4; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,63 [0,44; 0,90] 0,0055	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode			
23 [11,5; 27,9]	29,2 [24,2; n.b.]	HR = 0,61 [0,40; 0,95] 0,0063	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
22,2 [15,7; 27,2]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,75 [0,55; 1,01] 0,0305	

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode			
17 [13,7; 20,9]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,63 [0,47; 0,86] 0,0017	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode			
17,7 [11,5; 27,9];	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,53 [0,36; 0,79] <0,0001	
Letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025)			
97 (63,0)	79 (51,3)	HR = 0,73 [0,54; 0,99] 0,0204	
Morbidität			
PFS			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PFS nach BICR			
7,4 [7,1; 7,7]	9,3 [7,5; 11,3]	HR = 0,63 [0,47; 0,84] 0,0006[a]	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
PFS nach BICR			
7,4 [6,9; 7,6	9,3 [7,6; 12,7]	0,62 [0,47; 0,81] 0,0002	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse, n (%)			
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)			Zusatznutzen nicht belegt
UE			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
SUE			
59 (38,8)	73 (47,4)	OR = 1,42 [0,90; 2,24]	

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	**Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)**		
		RR = 1,22 [0,94; 1,58] 0,1300	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
114 (75,0)	128 (83,1)	OR = 1,64 [0,94; 2,87] RR = 1,11 [0,99; 1,24] 0,0814	
Therapieabbruch aufgrund von UE			
4 (2,6)	17 (11,0)	OR = 4,59 [1,51; 13,98] RR = 4,19 [1,44; 12,18] 0,0037	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			
UE			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
SUE			
59 (38,8)	73 (47,4)	OR = 1,42 [0,90; 2,24] RR = 1,22 [0,94; 1,58] 0,1300	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)			

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)		
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
117 (77,0)	129 (83,8)	OR = 1,54 [0,87; 2,73] RR = 1,09 [0,97; 1,22] 0,1352	
Therapieabbruch aufgrund von UE			
4 (2,6)	18 (11,7)	OR = 4,90 [1,62; 14,83] RR = 4,44 [1,54; 12,82] 0,0022	

a: Der Endpunkt wurde auf dem einseitigen 2,5-%-Niveau getestet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2-4)

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % – FAS (POD1UM-303)

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität					
Gesamtüberleben					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					
PD-L1 ≥ 1 %	23 [15,1; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,64 [0,43; 0,93] 0,0101	0,1750	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	19,1 [13,4; n.b.]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,57 [0,39; 0,84] 0,002	0,1600	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	23 [11,5; 27,9]	29,2 [26,8; n.b.]	HR = 0,60 [0,37; 0,97] 0,0074	0,7550	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
PD-L1 ≥ 1 %	22,7 [15,7; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,68 [0,50; 0,94] 0,0187	0,116	
Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	16,3 [13,1; 22,2]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,84 [0,72; 0,98] 0,0047	0,1601	
Gesamtüberleben nach IPCW-Methode					
PD-L1 ≥ 1 %	17,7 [11,8; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,51 [0,34; 0,7 8] 0,0004	0,5290	
Morbidität					
PFS					
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PFS nach BCIR					
PD-L1 ≥ 1 %	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0016	0,6087	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
PFS nach BCIR				0,6087	

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PD-L1 ≥ 1 %	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0014		
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse, n (%)					
Primärer Datenschnitt (15. April 2024)					Zusatznutzen nicht belegt
UE					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
SUE					
PD-L1 ≥ 1 %	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	OR = 1,48 [0,91; 2,38] RR = 1,25 [0,95; 1,65] 0,1112	0,6250	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	102/138 (73,9)	115/140 (82,1)	OR = 1,62 [0,91; 2,89] RR = 1,11 [0,98; 1,26] 0,098	0,8273	
Therapieabbruch aufgrund von UE					
PD-L1 ≥ 1 %	3/138 (2,2)	14/140 (10,0)	OR = 5,00 [1,40; 17,81] RR = 4,60 [1,35; 15,65] 0,0066	0,8043	
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)					
UE					

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs-effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
SUE					
PD-L1 ≥ 1 %	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	OR = 1,48 [0,91; 2,38] RR = 1,25 [0,95; 1,65] 0,1112	0,6250	
UE (CTCAE-Grad < 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	105/138 (76,1)	116/140 (82,9)	OR = 1,52 [0,84; 2,74] RR = 1,09 [0,97; 1,23] 0,1629	0,7886	
Therapieabbruch aufgrund von UE					
PD-L1 ≥ 1 %	3/138 (2,2)	15/140 (10,7)	OR = 5,40 [1,53; 19,10] RR = 4,93 [1,46; 16,65] 0,0039	0,7614	

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (2-4)

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts der Studie POD1UM-303 (1. August 2025) betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten des FAS im Verumarm (N = 154) 32,8 Monate (95 %-KI = [25,7; 44,5]) und im Kontrollarm (N = 154) 22,2 Monate (95 %-KI = [15,7; 27,2]). Unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde somit eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, erreicht (HR = 0,75; 95 %-KI = [0,55; 1,01]). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos der Patienten um

25 %. Das Ergebnis war mit einem einseitigen p-Wert von 0,0305 nicht statistisch signifikant. Die Resultate des Datenschnitts vom 1. August 2025 bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts von 15. April 2024, zu dessen Zeitpunkt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bereits 6,2 Monate betrug (Verumarm: 29,2 Monate 95 %-KI = [24,2; n.b.]; Placeboarm: 23,0 Monate 95 %-KI = [15,1; 27,9]). Auch dabei war der Behandlungseffekt mit einem HR von 0,70 (95 %-KI = [0,49; 1,01]; p = 0,0273) nicht statistisch signifikant.

Durch das im Studienverlauf erfolgte Crossover wird der tatsächliche Behandlungseffekt von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unterschätzt. Für den finalen Datenschnitt ergab sich nach entsprechender Crossover-Adjustierung mittels RPSFT-Methode im Kontrollarm ein medianes Gesamtüberleben von 17,0 Monaten (95 %-KI = [13,7; 20,9]) (Tabelle 4-68). So ergab sich bereits zum finalen Datenschnitt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Behandlung mit Retifanlimab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie gezeigt werden (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,86]; p = 0,0017). Gemäß dieser Analyse war das Sterberisiko der Patienten unter Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel um 37 % reduziert. Nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Kontrollarm 17,7 Monate (95 %-KI = [11,5; 27,9]). Das entsprechende HR lag bei 0,53 (95 %-KI = [0,36; 0,79]; p = <0,0001). Somit war das Sterberisiko der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode statistisch signifikant um 47 % reduziert.

Die Crossover-adjustierten Ergebnisse belegen eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen Überlebens der Patienten zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC bereits zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur Erhebung der Sicherheit nach LPLV am 26. September 2025 wurden gegenüber dem finalen Datenschnitt vier zusätzliche Todesfälle über beide Studienarme verzeichnet. Zum Zeitpunkt des Safety-Datenschnitts waren insgesamt 79 Patienten (51,3 %) im Verumarm und 97 Patienten (63,0 %) im Kontrollarm verstorben (Tabelle 4-68). Daraus ergab sich für das FAS mit einem HR von 0,73 (95 %-KI = [0,54; 0,99]; p = 0,0204) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit der Chemotherapie.

Die Ergebnisse im FAS werden zusätzlich durch die Analysen der Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bestätigt (siehe Tabelle 4-69 und Abschnitt 4.3.1.3.8). Für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % zeigte sich dazu auch zum finalen Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil im nicht-adjustierten Gesamtüberleben zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen Chemotherapie. So wurde im Verumarm (N = 140) ein medianes Gesamtüberleben von 36,9 Monate (95 %-KI = [26,3; n.b.]) erreicht,

bei 22,7 Monaten (95 %-KI = [15,7; 27,9]) im Kontrollarm (N = 140). Das Sterberisiko der Patienten im Verumarm war um 32 % reduziert (HR = 0,68; 95 %-KI = [0,50; 0,94]; p = 0,0187).

Auch zum primären Datenschnitt (15. April 2024) zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit einem PD-L1-Status von ≥ 1 % im Gesamtüberleben, sowohl ohne Adjustierung als auch unter Adjustierung des Crossovers. In dieser Subgruppe zeigten sich somit konsistente und gleichgerichtete Effekte, die mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation übereinstimmen und die Robustheit des beobachteten Behandlungsvorteils weiter verdeutlichen.

Die Anwendung verschiedener statistischer Methoden zur Crossover-Adjustierung demonstrieren die Robustheit und die Aussagekraft der Ergebnisse. Insgesamt unterstreichen alle vorgelegten Analysen die Überlegenheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens und stärken die Evidenzbasis für dessen Einsatz als bevorzugte Erstlinientherapie im SCAC.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS der Patienten des FAS betrug im Verumarm (N = 154) zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 9,3 Monate (95 %-KI = [7,5; 11,3]) und im Kontrollarm (N = 154) 7,4 Monate (95 %-KI = [7,1; 7,7]). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm um 37 % reduziert (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,84]). Dieser Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin ist statistisch signifikant (p = 0,0006) und wurde konsistent über alle Sensitivitätsanalysen hinweg bestätigt. Auch in der Subgruppenanalyse zeigten die Patienten im Verumarm ein statistisch signifikant verringertes Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden.

Die Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel führte zu einem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben der Patienten. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt PFS **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen

Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-ANL27 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienarmen der Studie POD1UM-303 traten zum finalen Datenschnitt im FAS bei allen Patienten nicht-schwere UE auf. Schwere UE (OR = 1,54; 95 %-KI = [0,87; 2,73]; RR = 1,09; 95 %-KI = [0,97; 1,22]; p = 0,1352) sowie SUE (OR = 1,42; 95 %-KI = [0,90; 2,24]; RR = 1,22; 95 %-KI = [0,94; 1,58]; p = 0,1300) wurden ohne statistisch signifikante Unterschiede in beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet. Auch hinsichtlich der Gesamtinzidenz von UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich bei therapiebedingten Studienabbrüchen war ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Verumarms erkennbar. Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde im Verumarm bei 18 Patienten (11,7 %) und im Kontrollarm bei 4 Patienten (2,6 %) verzeichnet. Das OR lag bei 4,90 (95 %-KI = [1,62; 14,83]), das RR bei 4,44 (95 %-KI = [1,54; 12,82]) und der p-Wert bei 0,0022. Bei Betrachtung der Abbruchgründe auf Ebene der SOC und klassifiziert nach PT zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads der UE. Die beobachteten UE lassen somit keine Hinweise auf eine zusätzliche Toxizität durch Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erkennen. Es liegen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein für PD-(L)1-Inhibitoren erwartbares und grundsätzlich mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vergleichbares Sicherheitsprofil. In den Gesamtraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für UE, schwere UE und SUE. Auch auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der

Kombinationstherapie mit Retifanlimab. Dabei handelte es sich zumeist um milde und gut therapierbare UE, während schwere und UE und SUE lediglich vereinzelt beobachtet wurden. Die Behandlung mit Retifanlimab wird insgesamt von den Patienten gut vertragen und das Sicherheitsprofil entspricht weitgehend dem, was auch bei anderen Kombinationen aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren beobachtet wird (5).

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten der Zielpopulation in der Kategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Fazit zum medizinischen Nutzen

Das fortgeschrittene SCAC ist durch eine hohe Rezidivrate, frühe Metastasierung und eine insgesamt schlechte Prognose gekennzeichnet. Spezifisch zugelassene, evidenzbasierte Therapien standen bislang nicht zur Verfügung. Die Krankheitsprogression geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose und Lebensqualität einher. Vor diesem Hintergrund ergibt sich ein deutlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf: Es werden dringend neue, zugelassene Therapien benötigt, die das Überleben verlängern, die Lebensqualität erhalten und auf belastbarer klinischer Evidenz basieren. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der zulassungsrelevanten Studie POD1UM-303, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie mit hohem Evidenzgrad.

Es zeigen sich für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber dem therapeutischen Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehend aus einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel deutliche Behandlungsvorteile in mehreren patientenrelevanten Endpunkten. Dadurch wird die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch dieses neue Therapieregime deutlich:

- Das Gesamtüberleben der Patienten im Verumarm war im Vergleich zum Kontrollarm verlängert. Im finalen Datenschnitt zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 10,6 Monaten. Dieser Effekt war nach Adjustierung für das Crossover mittels RPSFT- und IPCW-Methode statistisch signifikant. Zum abschließenden Safety-Datenschnitt zeigte sich darüber hinaus bereits ohne Adjustierung ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im FAS zugunsten von Retifanlimab.

- Weiterhin zeigten sich in Bezug auf das PFS statistisch signifikante Effekte zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit der Chemotherapie. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm zum finalen Datenschnitt um 38 % reduziert.

- Für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % zeigten sich sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim PFS statistisch signifikante Vorteile. Die Interaktions-p-Werte waren in keiner der durchgeführten Analysen signifikant, sodass keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vorliegen. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bestätigen die Vorteile in der

Gesamtpopulation und unterstreichen die Robustheit und Aussagekraft der Studienergebnisse zum Zusatznutzen.

- Unter der Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeigte sich keine relevante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Lebensqualität weitgehend bewahrt wird und sich nicht wesentlich von der im Kontrollarm unterscheidet.

- Es wurden keine relevanten zusätzlichen Risiken identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen an einen PD-1-Inhibitor und steht im Einklang mit den umfangreichen Daten zu anderen Kombinationen aus Chemotherapie und PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Retifanlimab zur Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel trotz deutlicher Steigerung der Effektivität keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Während sich die bisherige Evidenz zu zielgerichteten Therapien und Checkpoint-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend auf kleine Fallserien sowie einarmige Studien stützte, liegt mit der Studie POD1UM-303 erstmals eine methodisch hochwertige, kontrollierte Datengrundlage vor. Auf dieser Basis steht mit Retifanlimab erstmals eine zugelassene, klinisch wirksame und evidenzbasierte Therapieoption für SCAC zur Verfügung. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ist davon auszugehen, dass Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel einen neuen Standard of Care im definierten Anwendungsgebiet begründet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	Beträchtlich
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Nicht zutreffend.

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

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

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 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

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 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft

[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.

– 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 § 35aSGB 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, Ardeshna 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 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)*. 2024.
3. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Zusatzanalysen der Studie POD1UM-303*. 2026.
4. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: 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) - Addendum 2*. 2025.
5. Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, Ben Abdelghani M, Morano F, Roy AC, et al. *Abstract #5348 POD1UM-303/InterAACT 2: Phase III study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel (c-p) in patients (Pts) with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy (Chemo)*. Annals of Oncology. 2024;35.
6. Bundesministerium der Justiz. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung*. 2025.
7. 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.
8. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Protocol (Version 3): 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)*. 2022.
9. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Statistical Analysis Plan (Amendment 1): 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)*. 2022.
10. 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.
11. 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.
12. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie*. 2011.

13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
14. EMA. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. Abgerufen am 28.05.2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
15. FDA. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*. Abgerufen am 28.05.2025. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics.
16. DKG. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) - S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2, AWMF Registernummer: 081/004OL*. 2020.
17. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. *Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆)*. Ann Oncol. 2021;32(9):1087–100.
18. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. *Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(6):653–77.
19. Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. *Anal Cancer: The Past, Present and Future*. Curr Oncol. 2023;30(3):3232–50.
20. Hong DS, Moore K, Patel M, Grant SC, Burris HA, 3rd, William WN, Jr., et al. *Evaluation of Prexasertib, a Checkpoint Kinase 1 Inhibitor, in a Phase Ib Study of Patients with Squamous Cell Carcinoma*. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3263–72.
21. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. *Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2017;18(4):446–53.
22. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. *Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal*. Ann Oncol. 2017;28(5):1036–41.
23. Stouvenot M, Meurisse A, Saint A, Buecher B, André T, Samalin E, et al. *Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies*. Eur J Cancer. 2022;162:138–47.
24. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. *Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients*. Oncologist. 2017;22(4):402–8.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. *(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, AWMF-Registernummer: 128/001OL, (abgerufen am: 28.07.2025)*. 2020.
26. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide - How to apply, score, and present results from the EQ-5D-5L*. 2025.
27. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 936 Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2020.

28. 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.
29. EuroQol Group. *EQ-5D-5L Valuation: Value sets.* Abgerufen am 28.05.2025. https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/.
30. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663–74.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.
32. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441–50.
33. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. *Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients*. Eur J Cancer. 1998;34(4):510–7.
34. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1072 - Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2021.
35. 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 Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab)*. 2021.
36. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1450 - Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2022.
37. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)*. 2023.
38. Fayers PMA, N. K. Bjordal, K. Groenvold, M. Curran, D. Bottomley, A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition).* European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussel. 2001.
39. Sodergren SC, Johnson CD, Gilbert A, Tomaszewski KA, Chu W, Chung HT, et al. *Phase I-III development of the EORTC QLQ-ANL27, a health-related quality of life questionnaire for anal cancer*. Radiother Oncol. 2018;126(2):222–8.
40. Sodergren SC, Edwards R, Krishnatry R, Guren MG, Dennis K, Franco P, et al. *Improving our understanding of the quality of life of patients with metastatic or recurrent/persistent anal cancer: a systematic review*. Support Care Cancer. 2025;33(6):475.
41. Sodergren SC, Johnson CD, Gilbert A, Darlington AS, Cocks K, Guren MG, et al. *International Validation of the EORTC QLQ-ANL27, a Field Study to Test the Anal Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Questionnaire*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;115(5):1155–64.

42. Anonymous. *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)*. clinicaltrialsgov. 2020.
43. Ctis. *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://trialsearchwhoint/Trial2aspx?TrialID=CTIS2024-512331-72-00. 2024.
44. Euctr GB. *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://trialsearchwhoint/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2020-000826-24-GB. 2020.
45. Nct. *Carboplatin-paclitaxel With Retifanlimab or Placebo in Participants With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (POD1UM-303/InterAACT 2)*. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT04472429. 2020.
46. Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, Ben Abdelghani M, Morano F, Roy A, et al. *Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial*. The Lancet. 2025;405(10495):2144–52.
47. Rao S, Jones M, Bowman J, Tian C, Spano JP. *POD1UM-303/InterAACT 2: a phase III, global, randomized, double-blind study of retifanlimab or placebo plus carboplatin–paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma*. Frontiers in oncology. 2022;12.
48. Incyte Corporation. *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)*. 2020.
49. Incyte Corporation. *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).* 2020.
50. Incyte Corporation. *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)*. 2020.
51. Lum C, Prenen H, Body A, Lam M, Segelov E. *A 2020 update of anal cancer: the increasing problem in women and expanding treatment landscape*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(8):665–80.
52. Robins JM, Tsiatis AA. *Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models*. Communications in Statistics - Theory and Methods. 1991;20(8):2609–31.

53. Robins JM, Finkelstein DM. *Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests*. Biometrics. 2000;56(3):779–88.
54. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. *Marginal structural models and causal inference in epidemiology*. Epidemiology. 2000;11(5):550–60.
55. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023.
56. Rao S. *ESMO Congress Barcelona - POD1UM-303/InterAACT 2: Phase 3 Study of Retifanlimab With Carboplatin-Paclitaxel in Patients With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC) Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy*. 2024.

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 Dossiers 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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.02.2026
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Squamous Cell/ and (exp Anus neoplasms/ or Anal Canal/)	2506
2	((Anal* or anus* or perianal*) adj4 (carcinoma* or cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or malignan* or lesion* or metasta* or epithelioma* or SCC)).mp.	236004
3	(SCAC or ASCC or ACC).mp.	30031
4	or/1-3	265163
5	(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
6	4 and 5	9
7	Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or exp Clinical Trials as topic/ or placebos/	1429888
8	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	1280953
9	((clinical adj trial$) or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)) or placebo$ or randomly allocated or (allocated adj2 random$) or (open-label or open label or extension)).mp.	1767475
10	or/7-9	2386135
11	6 and 10	5

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.02.2026
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	anal squamous cell carcinoma/ or (exp squamous cell carcinoma/ and Anal Canal/)	1508
2	((Anal* or anus* or perianal*) adj4 (carcinoma* or cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or malignan* or lesion* or metasta* or epithelioma* or SCC)).mp.	368894
3	(SCAC or ASCC or ACC).mp.	43841

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.02.2026
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	or/1-3	411178
5	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
6	4 and 5	68
7	Clinical Trial/ or Randomized Controlled Trial/ or controlled clinical trial/ or multicenter study/ or Phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/ or exp RANDOMIZATION/ or Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/ or PLACEBO/ or Prospective Study/	3667617
8	(randomi?ed controlled trial$ or rct or (random$ adj2 allocat$) or single blind$ or double blind$ or ((treble or triple) adj blind$) or placebo$ or open-label or open label or extension).mp.	2354358
9	or/7-8	4367672
10	6 and 9	34

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, Squamous Cell"] and ([mh "Anus neoplasms"] or [mh "Anal Canal"])	59
2	((Anal* or anus* or perianal*) NEAR/4 (carcinoma* or cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or malignan* or lesion* or metasta* or epithelioma* or SCC)):ti,ab,kw	23278
3	(SCAC or ASCC or ACC):ti,ab,kw	2558
4	{or #1-#3}	25784
5	(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	53
6	#4 and #5	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.02.2026
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	17.02.2026
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	17.02.2026
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-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Anonymous. 2025. "Retifanlimab (Zynyz) for Anal Cancer". Medical Letter on Drugs and Therapeutics 67(1733):e126-e127. DOI:10.58347/tml.2025.1733m. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40651025/*	A7
2	Anonymous. 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*	A5
3	Fakih M and Muirhead R; Scott AJ; Narang M; Cohn AL; Cruz-Correa MR; Gupta M; Essapen S; Gilbert DC; Kudo T; et al;. 2025. "POD1UM-303/INTERAACT2 subgroup analyses and impact of delayed retifanlimab treatment on outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC)". Journal of clinical oncology 43(16). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3525 *https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3525*	A7
4	Martinelli E and Martini G;. 2025. "First-line immunotherapy combination in squamous cell anal carcinoma: hope in a neglected disease". The Lancet 405(10495):2106-2107. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2825%2901156-0. *https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01156-0/abstract*	A7
5	Rao S and Samalin-Scalzi E; Evesque L; Ben Abdelghani; M; Morano F; Roy AC; Dahan L; Tamberi S; Dhadda AS; Saunders MP; et al;. 2024. "LBA2 POD1UM-303/InterAACT 2: phase III study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel (c-p) in patients (Pts) with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy (Chemo)". Annals of oncology 35. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2262. *https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)03842-0/pdf*	A7
6	Romero D. 2025. "A new first-line option for advanced-stage anal squamous cell carcinoma". Nature Reviews Clinical Oncology 22(9):623. https://dx.doi.org/10.1038/s41571-025-01056-4 *https://www.nature.com/articles/s41571-025-01056-4*	A7
7	Spano J P and Capdevila J; Van Fraeyenhove F; Lonardi S; Morano F; Guillot M; Rochefort P; Ducreux M P; Gordon A; Evesque L; Kim E J; Jones M M; Tian C; Munteanu M C; Vozy A; Gilbert D C;. 2025. "Experience of patients with HIV and squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) treated with retifanlimab". Journal of Clinical Oncology 43(16 Supplement). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3521. *https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3521*	A7
8	van Damme C and Demols A; del Marmol V;. 2023. "Cutaneous, oral and genital lichenoid reactions associated with retifanlimab, a new PD-1 inhibitor". Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 37(3):e395-e396. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18785. *https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.18785*	A5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(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

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	NCT03599713	Incyte Corporation. 2018. A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Cell Carcinoma (POD1UM-201). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599713	
4	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
5	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	A1
6	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
7	NCT03531632	MacroGenics. 2018. A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of MGD007, a Humanized gpA33 × 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
8	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
9	NCT04445844	MD Mridula George. 2020. IRENE Study: Phase 2 Study of INCMGA00012 and the Oncolytic Virus Pelareorep in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04445844	A1
10	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
11	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
12	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

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
13	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
14	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
15	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
16	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
17	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
18	NCT03679767	Incyte Corporation. 2018. A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679767	A2
19	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 Liposarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04438824	A1
20	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
21	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	A5
22	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

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
23	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
24	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
25	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
26	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	A5
27	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
28	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
29	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
30	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
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	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Advanced Sarcoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577014	
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-3β) 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
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

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
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
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	A2
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	A2

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06873789	
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 Breast Cancer (TNBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06959537	A1
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	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072612	
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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001181-38	A1
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	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
68	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
69	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	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		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	
70	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
71	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
72	2018-001627-39	Incyte Corporation. 2018. A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39	A1
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	A1

Nr.	Registernummer	Registereintrag	Ausschlussgrund
		INCMGA00012 in Penile Squamous Cell Carcinoma (ORPHEUS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001172-11	
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	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
80	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 ≥ 1) Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504270-38-00?lang=en	A1
81	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
82	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
83	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
84	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-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 (Abschnitt4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POD1UM-303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit von Retifanlimab (INCMGA00012) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem SCAC, die zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden.
Methoden		
3	**Studiendesign**	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation** • Randomisiert • Zuteilungsverhältnis 1:1 • Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer **Verblindung** • Doppelt verblindet **Studiendesign** • Zweiarmig • Parallel • Placebo-kontrolliert • Crossover nach Krankheitsprogress war möglich **Studienorganisation** • Multizentrisch **Studienphase** • Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Originales Studienprotokoll Version 1-UK (01. September 2020)** **Allgemeine Begründung für die Änderung:** Die überarbeitete Version des Protokolls diente der Klarstellung des Vorgehens bei einer Notfall-Entblindung sowie der präziseren Anleitung zu reproduktiven, fertilitätsbezogenen und kontrazeptiven Aspekten in UK. **Studienprotokoll Amendment 1 (21. Dezember 2021):** **Allgemeine Begründung für die Änderung:** Streichung der Interimsanalysen, Klarstellung der Zulassungskriterien und Verhütungsmethoden sowie Aktualisierung der Tabelle zur Dosisanpassung und weitere Änderungen gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden. Weitere Änderungen sind nachstehend zusammengefasst: • Geplante Interimsanalysen zur Wirksamkeit wurden entfernt, um regulatorischen Bedenken Rechnung zu tragen, dass eine

		Zwischenanalyse möglicherweise keine genaue oder reproduzierbare Schätzung der Behandlungswirkung liefert. • Es wurde klargestellt, dass „nicht bewertbare Tumore“ solches Tumorgewebe bezeichnen, das nicht zur Bestimmung des PD-L1-Status geeignet ist. Für die Stratifizierung im Rahmen der Studie wurde der Anteil dieses nicht bewertbaren Gewebes auf maximal 10 % begrenzt. • Es wurde ein in 3-tägiges Zeitfenster für die Dosierungsbesuche mit Retifanlimab oder Placebo ergänzt, um die zeitliche Flexibilität für die Patienten zu erhöhen. • Einschlusskriterien: o Der zulässige Zeitraum für die Entnahme von Archivbiopsien wurde von 6 auf 9 Monate erweitert, um die praktische Umsetzbarkeit der Probenbeschaffung zu verbessern. Diese Biopsien sind für die Stratifizierung im Rahmen der Studie erforderlich. o Anpassung der $CD4^+$-Zellzahlkriterien für HIV-positive Patienten von ≥ 300 auf ≥ 200. Die Änderung erfolgte im Einklang mit den sich weiterentwickelnden Empfehlungen für die Einbeziehung von HIV-positiven Patienten in klinische Studien. o Zur Klarstellung wurde die Aktualisierung des Einschlusskriteriums 5 vorgenommen, um jegliches während der Biopsie entnommene Gewebe als Voraussetzung für eine messbare Erkrankung einzubeziehen. o Neues Einschlusskriterium 10 wurde hinzugefügt. Potenzielle Patienten mussten vor der Randomisierung vollständig gegen SARS-CoV-2 geimpft sein oder die Impfung während der Studie abschließen. SARS-CoV-2-Impfstoffe und entsprechende Zusatzverfahren und -tests wurden in die Liste der zulässigen Medikamente und Verfahren aufgenommen. Patienten mit fortgeschrittenem Krebs weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine schwere COVID-19-Erkrankung zu entwickeln. Aufgrund des erweiterten Schutzes für potenzielle Patienten an einer Forschungsstudie und gemäß den Empfehlungen der wichtigsten internationalen weltweiten Onkologiegesellschaften (z. B. ASCO, ESMO) sollten Patienten mit Krebs, einschließlich derjenigen, die sich einer Behandlung unterziehen (z. B. Chemotherapie, Immuntherapie und gezielte Behandlung), eine zugelassene COVID-19-Impfung erhalten. Daher fügte der Sponsor diese neue Anforderung als Sicherheitsvorkehrung hinzu. • Ausschlusskriterien: o Zur Klarstellung wurden Zulassungskriterien zu Ausschlusskriterium 2 in Bezug auf palliative Strahlentherapie hinzugefügt. o Aktualisierung der Zulassungskriterien für Ausschlusskriterium 10 in Bezug auf die vorherige Einnahme von Antibiotika zur Anpassung an die neueren INCMGA00012-Leitlinien zum Antibiotikaeinsatz. • Die Häufigkeit der Tumorbildgebung wurde von alle 12 Wochen (Q12W) auf alle 8 Wochen (Q8W) erhöht, um die Erhebung des explorativen Endpunkts PFS2 sowie des neu eingeführten Endpunkts ORR in der Crossover-Phase zu unterstützen. • Es wurden Informationen aus abgeschlossenen und laufenden Studien mit HIV-positiven Patienten ergänzt, um die Risiko-Nutzen-Bewertung für diese Patientengruppe besser zu unterstützen.

		• Ein neuer explorativer Endpunkt (PFS2) wurde ergänzt und die zugehörigen statistischen Methoden aktualisiert, um auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden eine zusätzliche Schätzung der Behandlungswirkung zu ermöglichen. • Die Ausnahmen für die Anwendung von Kortikosteroiden während der Studie wurden aktualisiert, um den etablierten Standard der Prämedikation vor der Verabreichung von Chemotherapeutika zu berücksichtigen. • Der Zeitplan für die Erhebung gesundheitsbezogener, vom Patienten berichteter Ergebnisse wurde aktualisiert, um die zeitlichen Abläufe klarer darzustellen. • Studienbehandlung: o Die Infusionsdauer für Carboplatin wurde von 30 Minuten auf 15-60 Minuten angepasst, um eine bestehende Diskrepanz im Protokoll zu korrigieren und die tatsächliche klinische Praxis korrekt widerzuspiegeln. o Die Infusionsdauer für Paclitaxel wurde von 60 Minuten auf 50-90 Minuten angepasst, um ein zeitliches Fenster für die Verabreichung zu schaffen und die Flexibilität in der klinischen Umsetzung zu erhöhen. o Die Richtlinien zur Toxizitätsbehandlung bei immunvermittelten UE wurden aktualisiert, einschließlich der Anpassung bei Hepatitis, Endokrinopathien, Hypophysitis, Nephritis, Hautreaktionen, Myokarditis und weiteren immunvermittelten UE. Ziel war die Angleichung an das aktuelle, studienübergreifende Toxizitätsmanagement im Studienprogramm von Retifanlimab. • FT4 wurde zu den erforderlichen Laborparametern hinzugefügt. Hintergrund ist, dass in bestimmten Regionen FT4 als Standardtest verwendet wird und sofern angemessen, anstelle von T4 akzeptiert werden kann. **Studienprotokoll Amendment 2 (25. Mai 2022)** **Allgemeine Begründung für die Änderung:** Die Änderung umfasst die Aktualisierung der Tabelle zur Dosierungsanpassung, der Zulassungskriterien für japanische Patienten, der Anforderungen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Impfungen sowie die Ergänzung einer Begründung zur Erhebung der ethnischen Herkunft. Diese Anpassungen dienen der Verbesserung der Studienumsetzung und erfolgen auf Grundlage regulatorischer Anforderungen. Weitere Änderungen sind nachstehend zusammengefasst: • Die Impfpflicht gegen SARS-CoV-2 wurde in eine dringende Empfehlung umgewandelt, um der sinkenden Inzidenz und Schwere neuer COVID-19-Fälle in vielen Regionen Rechnung zu tragen und gleichzeitig Rücksicht auf potenzielle Studienteilnehmer mit Kontraindikationen oder ablehnender Haltung gegenüber einer Impfung zu nehmen. • Gesamtdauer der Studie: Es wurde ergänzt, dass für die EU/EWR die Studienergebnisse auf dem Datum der letzten Visite des letzten Patienten weltweit basieren. Hintergrund ist die EU-Verordnung, die eine Veröffentlichung der Ergebnisse innerhalb eines Jahres nach Studienabschluss verlangt. Da die Auswertung erst nach Abschluss der Studie weltweit erfolgt, wird sichergestellt, dass die Ergebnisse vollständig, robust und repräsentativ sind, insbesondere im Hinblick auf die statistischen Hypothesen und das Follow-Up aller Patienten. • Einschlusskriterien:

		○ Das Einschlusskriterium zum Mindestalter für die japanische Studienpopulation wurde angepasst: Für Patienten, die am oder vor dem 31. März 2022 eingeschlossen wurden, gilt ein Mindestalter von 20 Jahren; ab dem 1. April 2022 beträgt das Mindestalter 18 Jahre. Hintergrund ist die gesetzliche Änderung des Erwachsenenalters in Japan zum 1. April 2022. • Es wurde ein Hinweis zur Handhabung von Grad III-Infusionsreaktionen ergänzt, um die Möglichkeit einer fortgesetzten Dosierung bei Patienten zu ermöglichen, die auf die Behandlung ansprechen. • Die Richtlinien zur Toxizitätsbehandlung bei immunvermittelten UE wurden aktualisiert, einschließlich der Anpassung bei Diarrhoe/Kolitis, AST/ALT-Erhöhungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Nephritis, Hautreaktionen und weiteren immunvermittelten UE. Ziel war die Angleichung an das aktuelle, programmunabhängige Toxizitätsmanagement im Studienprogramm von Retifanlimab • Im Studienprotokoll wurde präzisiert, dass iRECIST zur Steuerung der Teilnehmerbehandlung sowohl in der verblindeten als auch in der Crossover-Phase der Studie eingesetzt wird. Diese Änderung dient der Klarstellung der Protokollabsicht. **Studienprotokoll Amendment 3 (04. Februar 2025)** **Allgemeine Begründung für die Änderung:** Aktualisierung der Häufigkeit der Bildgebung während der Nachbeobachtungsphase der Studie und Integration der von der EU-CTR geforderten administrativen Aktualisierungen. Weitere Änderungen sind nachstehend zusammengefasst: • Die Häufigkeit der Bildgebung während der Nachbeobachtungsphase wurde aktualisiert, um sie an die Standardintervalle der lokalen Einrichtung anzupassen, um den Teilnehmern mehr Flexibilität zu bieten, nachdem der primäre Endpunkt erreicht wurde. • Für die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit der Studienunterlagen Text gemäß den neuen EU-CTR-Richtlinien ergänzt. • Entfernung des explorativen Endpunkts PFS2, weil diese Analyse nicht durchgeführt wurde. • Aktualisierte Definition des Studienendes, um einen zeitnahen Abschluss der Studie zu ermöglichen. • Behandlung mit Retifanlimab nach Abschluss der Studie wurde ergänzt. **Statistischer Analyseplan Amendment 1 (08. November 2023)** • Beginn der randomisierten Phase wurde geändert: nun ab Randomisierung statt ab erster Dosis • „Enrolled population“ entfernt • Berechnungsformeln für verabreichte Gesamtdosis aktualisiert • Subgruppenanalyse um „Asian“ ergänzt • Sensitivitätsanalyse angepasst • „Overall response rate“ umbenannt in „Objective response rate“ • Chemotherapie-Daten konsolidiert (Tabellen und Listings) • Tabelle 8 aktualisiert: Zeitplanung, Ereignisanzahl, einseitiger p-Wert, Hazard-Ratio-Reduktion, mediane Verbesserung • QLQ-Berechnung in Anhang B überarbeitet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Tabelle 4 aktualisiert: Sensitivitätsanalyse zu PFS-Bewertung und Zensierung • Definition von Vormedikation angepasst **Änderung nach Entblindung und Datenschnitt:** • Nach Entblindung und Datenschnitt wurden die im Protokoll vorgesehenen explorativen Endpunktanalysen zu PFS2 und ORR-CO nicht durchgeführt, da die Datenlage unreif war und keine belastbare Auswertung erlaubte.
4	**Probanden / Patienten**	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Zum Einschluss in die Studie mussten Patienten alle der folgenden Kriterien erfüllen: 1. Sie mussten in der Lage sein, eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie zu verstehen und bereit sein, diese zu unterzeichnen. 2. Sie mussten mindestens 18 Jahre alt sein (oder das Alter musste entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Landes). 3. Sie mussten ein histologisch oder zytologisch nachgewiesenes, inoperables, lokal rezidivierendes oder metastasierendes SCAC aufweisen. 4. Sie durften keine vorherige systemische Therapie außer den folgenden erhalten haben: a. Eine Chemotherapie, die gleichzeitig mit einer Strahlentherapie als radiosensibilisierendes Mittel verabreicht wurde, war zulässig. b. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie, wenn diese ≥ 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen wurde. 5. Sie mussten eine messbare Erkrankung gemäß der RECIST v1.1-Kriterien aufweisen, welche vom Prüfarzt/Radiologie vor Ort und nach einer eventuellen Gewebeentnahme bei einer Biopsie festgestellt wurde. Tumorläsionen in einem zuvor bestrahlten Gewebe oder in einem Gewebe, das einer anderen Lokaltherapie unterzogen wurde, wurden in der Regel nicht als messbar angesehen, es sei denn, die Läsion war nachweislich fortgeschritten. 6. Sie mussten in der Lage und bereit sein, vor der Randomisierung eine geeignete Gewebeprobe und eine Vollblutprobe mit zentralem Testergebnis zur Verfügung zu stellen. Die Biopsie für Archivproben sollte innerhalb von 9 Monaten vor der Randomisierung erfolgt sein. 7. Sie mussten einen Performance-Status nach Einteilung der ECOG zwischen 0 und 1 aufweisen. 8. HIV-positive Patienten mussten stabil im Sinne folgender Definition sein: a. Die Anzahl der $CD4^+$-Zellen musste ≥ 200/µl sein, b. Es durfte keine durch den Standardtest für die Behandlung nachweisbare Viruslast vorhanden sein, c. Sie sollten seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn eine antiretrovirale Therapie (ART/HAART) erhalten haben und duften

		seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn keine HIV-bedingte opportunistische Infektion erlitten haben. 9. Sie mussten Bereitschaft zeigen, eine Schwangerschaft oder die Zeugung von Kindern zu vermeiden, basierend auf den folgenden Kriterien: a. Männliche Patienten mussten sich verpflichten, ab dem Zeitpunkt des Screenings bis 120 Tage nach der letzten Dosis von Retifanlimab oder des Placebos oder bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapeutika (je nachdem, was später eintrat, oder entsprechend der länderspezifischen Anforderungen auch länger) geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um die Zeugung von Kindern zu vermeiden (mit mindestens 99 %-iger Sicherheit), und sie mussten während dieses Zeitraums auf Samenspenden verzichten. Zulässige Methoden, mit mindestens 99 %-iger Sicherheit der Vermeidung einer Schwangerschaft (entsprechend des Appendix A des Studienberichts), mussten den Patienten mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. b. Frauen im gebärfähigen Alter mussten beim Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen, sich verpflichten, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Schwangerschaft zu vermeiden (mit mindestens 99-prozentige Sicherheit), und durften ab dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis von Retifanlimab oder Placebo oder bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapeutika, je nachdem, was später eintrat, keine Eizellen mehr spenden. c. Zugelassene Methoden, mit mindestens 99-prozentiger Sicherheit der Vermeidung einer Schwangerschaft (entsprechend des Appendix A des Studienberichts), mussten den Teilnehmern mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. Zulässige Methoden, mit mindestens 99-prozentiger Sicherheit der Vermeidung einer Schwangerschaft (entsprechend des Appendix A des Studienberichts), mussten den Patientinnen mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. Die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter befindet sich ebenfalls in Appendix A des Studienberichts. **Ausschlusskriterien** Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten: 1. Sie erhielten bereits zuvor eine PD-(L)1 gerichtete Therapie. 2. Sie hatten bereits eine vorangegangene Strahlentherapie mit oder ohne radiosensibilisierende Chemotherapie innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1; oder 14 Tage im Falle einer palliativen Strahlentherapie (30 Gy oder weniger) erhalten, welche nicht auf die Beckenregion gerichtet war. (Hinweis: Alle damit verbundenen Toxizitäten sollten auf einen Grad ≤ 1 abgeklungen sein). 3. Patienten, die wiesen zum Zeitpunkt des Screenings folgende vordefinierte Laborwerte aufwiesen: <u>Hämatologische Werte:</u> a. Thrombozyten < 100 x 10^9/l b. Hämoglobin < 9 g/dl c. ANC < 1,5 x 10^9/l <u>Leberwerte:</u>

		d. Alanin-Aminotransferase > 2,5 x ULN oder > 5 x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen e. Aspartat-Aminotransferase 2,5 x ULN oder > 5 x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen f. Bilirubin ≥ 1,5 x der ULN, es sei denn, es handelte sich um konjugiertes Bilirubin ≤ ULN (konjugiertes Bilirubin musste nur getestet werden, wenn das Gesamtbilirubin den ULN überschritt). Wenn es keinen institutionellen ULN gab, musste das direkte Bilirubin < 40 % des Gesamtbilirubins betragen <u>Nierenwerte:</u> g. Kreatininclearance < 50 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung (die glomeruläre Filtrationsrate Rate durfte ebenfalls anstelle der Kreatininclearance verwendet werden) <u>Laborwerte der Koagulation:</u> h. INR oder Prothrombinzeit > 1,5 x ULN, bei Patienten, die keine gerinnungshemmende Therapie erhielten i. aktivierte partielle Thromboplastinzeit > 1,5 x ULN, bei Patienten, die keine gerinnungshemmende Therapie erhielten 4. Patienten mit bekannten zusätzlichen bösartigen Erkrankungen, welche fortschritten oder eine aktive Behandlung erforderten, oder Patienten die eine Vorgeschichte anderer bösartiger Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre vor Studienbeginn aufwiesen, mit Ausnahme von geheilten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, oberflächlichem Blasenkrebs, intraepithelialem Prostatakarzinom, Zervixkarzinom in Situ oder anderen nicht invasiven oder indolenten bösartigen Erkrankungen oder Krebsarten, von denen der Patient nach einer Behandlung mit kurativer Absicht seit mehr als einem Jahr krankheitsfrei war. 5. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Immunsuppression erforderte, welche über die physiologische Erhaltungsdosis an Kortikosteroiden hinausgeht (> 10 mg Prednison oder Äquivalent). 6. Patienten mit Hinweisen auf eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine aktive nichtinfektiöse Pneumonitis. 7. Patienten mit einer Organtransplantation in der Anamnese, einschließlich allogener Stammzelltransplantation. 8. Patienten mit bekannten aktiven ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöser Meningitis (gemäß Abschnitt 8.2.1.1 des Studienprotokolls). 9. Patienten mit bekannter aktiver Infektion mit dem HAV-, HBV- oder HCV-Virus, definiert durch erhöhte Transaminasen mit folgender Serologie: Positivität für HAV-IgM-Antikörper, Anti-HCV, Anti-HBc-IgG oder -IgM oder HBsAg (bei fehlender vorheriger Immunisierung). 10. Patienten mit aktiven Infektionen, welche eine systemische Therapie oder eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika bis zu 7 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 erfordern. Hinweis: Wenn aufgrund nationaler oder lokaler Vorschriften ein Test auf COVID-19 während des Screenings vorgeschrieben war, sollte ein Patient mit einem positiven Testergebnis für eine SARS-CoV-2-Infektion so lange ausgeschlossen werden, bis sowohl das Ergebnis des Wiederholungstests negativ ist als auch eine klinische Genesung eintrat. 11. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Platin, Paclitaxel, eines anderen monoklonalen Antikörpers oder gegenüber

		einem der Hilfsstoffe, die nicht mit Standardmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide) kontrolliert werden konnte. 12. Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion oder klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, welche wie folgt definiert wurde: a. Herzerkrankung der New York Heart Association Kategorie III oder IV, einschließlich vorbestehender klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien, kongestiver Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie b. Instabile Angina Pectoris c. Akuter Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Studienteilnahme d. Sonstige klinisch bedeutsame Herzerkrankungen (d. h. unkontrollierter Bluthochdruck Grad ≥ 3 oder hochgradige Erregungsleitungsstörung) 13. Die Patientin war schwanger oder stillte. 14. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen nach Zyklus 1 Tag 1 einen Lebendimpfstoff erhalten haben. Hinweis: Beispiele für Lebendimpfstoffe umfassen unter anderem Masern, Mumps, Röteln, Windpocken/Zoster, Gelbfieber, Tollwut, BCG und Typhusimpfstoff. Impfstoffe gegen die saisonale Grippe zur Injektion sind im Allgemeinen Impfstoffe mit abgetöteten Viren und daher zulässig; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. FluMist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und waren daher nicht zulässig. 15. Patienten, die eines der folgenden unzulässigen Medikamente einnahmen (Abschnitt 6.6.2 des Studienprotokolls): a. Andere Therapien gegen Tumorerkrankungen, einschließlich Prüfpräparate, die innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments (6 Wochen bei Mitomycin C) und während des gesamten Verabreichungszeitraums des Studienmedikaments verabreicht wurden b. Immunsuppression, die über die physiologischen Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison oder Äquivalent) hinausgeht, innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis von Retifanlimab oder Placebo und während des gesamten Verabreichungszeitraums des Studienmedikaments (mit Ausnahme der Prämedikation für die Chemotherapie gemäß SOC und mit Ausnahme der akuten Behandlung eines UE, siehe Abschnitt 6.5 des Studienprotokolls) c. Probiotische Nahrungsergänzungsmittel d. Lebendimpfstoffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung von Retifanlimab oder Placebo, während des gesamten Verabreichungszeitraums des Studienmedikaments und für die Dauer von 90 Tagen nach der letzten Dosis von Retifanlimab oder Placebo e. Die Prüfarzt sollten die lokalen Produktbezeichnungen der für diese Studie ausgewählten Chemotherapeutika beachten. 16. Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie, die nach CTCAE Klassifikation Version 5 Grad ≥ 2 eingestuft ist. 17. Jeglicher Gesundheitszustand, der nach dem Urteil des Prüfarztes die vollständige Teilnahme an der Studie, einschließlich der Verabreichung des Studienmedikaments und der Teilnahme an den erforderlichen Studienbesuchen, beeinträchtigen würde, ein erhebliches Risiko für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten darstellte oder die Auswertung der Studiendaten beeinträchtigen würde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 70 Studienzentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, dem Vereinigten Königreich, Italien, Japan, Norwegen, Puerto Rico, Schweden und den Vereinigten Staaten) randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Studienmedikamente sollten ambulant verabreicht werden, es sei denn ein stationärer Aufenthalt war für die Verabreichung der Chemotherapie allein, oder in Kombination mit Retifanlimab in einzelnen Regionen oder Ländern erforderlich. Die Retifanlimab- oder Placebo-Infusion sollte immer der Chemotherapie vorausgehen. **Verumarm** Die Patienten erhielten an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus eine 30-minütige (-5 Minuten/+15 Minuten) **intravenöse Infusion** mit **500 mg Retifanlimab** (bis zu 13 Zyklen/1 Jahr). • Antipyretika und/oder Antihistaminika sollten für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen es in der Vergangenheit zu systemischen Reaktionen auf Infusionen von proteinhaltigen Präparaten gekommen war, oder wenn es die institutionellen Richtlinien erforderten. **Kontrollarm** Die Patienten erhielten an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus (bis zu 13 Zyklen) eine 30-minütige (-5 Minuten/+15 Minuten) **intravenöse Infusion** mit einem **entsprechenden Placebo** Liquid. • Antipyretika und/oder Antihistaminika sollten für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen es in der Vergangenheit zu systemischen Reaktionen auf Infusionen von proteinhaltigen Präparaten gekommen war, oder wenn es die institutionellen Richtlinien erforderten. • Patienten, die das Placebo in Kombination mit der Chemotherapie erhalten hatten und bei denen die Krankheit nachweislich (verifiziert durch BICR) fortgeschritten war, hatten die Möglichkeit, Retifanlimab in der Crossover-Periode zu erhalten. **Begleitende Chemotherapie (beide Studienarme)** 1. Eine 50 bis 90-minütige **intravenöse Infusion** mit **Paclitaxel** in der Dosierung 80 mg/m², jeweils an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 jedes 28-tägigen Zyklus • An Tag 1 folgte die Verabreichung der Paclitaxel Infusion auf die Verabreichung Retifanlimab- oder Placebo-Infusion. • An Tag 8 und Tag 15 erfolgte die Infusion mit Paclitaxel erst nach Überprüfung der Sicherheitslaborwerte. • Alle Patienten sollten mit oralen oder intravenösen Glucocorticoiden und Antihistaminika entsprechend der zugelassenen Etikettierung und/oder Standardpraxis eingestellt werden. Zusätzliche Prämedikationen sollten gemäß der gängigen Praxis verabreicht werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Eine 15 bis 90-minütige intravenöse Infusion mit Carboplatin an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus (bis zu 6 Zyklen/ 6 Monate/ 24 Wochen) • Carboplatin sollte unmittelbar nach der Verabreichung der Paclitaxel Infusion verabreicht werden. • Die Dosis an Carboplatin wurde patientenindividuell anhand der AUC berechnet, welche mithilfe der Calvert-Formel kalkuliert wurde: *Gesamtdosis (mg) = (Ziel AUC) x (Kreatininclearance + 25)* • Die in der Formel verwendete Kreatininclearance durfte 125 ml/min nicht überschreiten. • Die Gesamtdosis des verabreichten Carboplatins durfte 750 mg nicht überschreiten. *Maximale Dosis Carboplatin (mg) = Ziel AUC5 (mg*min/ml) x (125 + 25) = 5 x 150 ml/min = 750 mg* • Vor der Verabreichung von Carboplatin sollten die Patienten gemäß den institutionellen Richtlinien, der Praxis des Prüfarztes, den lokalen Verschreibungsinformationen oder den Behandlungsstandards geeignete Prämedikationen erhalten. Bei HIV-positiven Patienten sollten vor der Verabreichung und während der gesamten Studie Konsultationen stattfinden, um mögliche Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Änderungen bei der Verabreichung von HIV-Medikamenten, insbesondere Proteaseinhibitoren, festzustellen.
6	**Zielkriterien**	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungs-zeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungs-methoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten	**Primärer Endpunkt** • PFS – erhoben durch BICR gemäß RECIST v.1.1 • Sensitivitätsanalysen für das PFS: o PFS – unstratifizierte Analyse o PFS – unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln o PFS – erhoben durch den Prüfarzt Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, falls dieser vor der Progression eintrat **Sekundäre Endpunkte** • OS – nicht adjustiert Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache o OS – Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode o OS – Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode • ORR – erhoben durch BICR Anteil der Patienten mit CR oder PR zu jeglichen Visiten nach der Baseline vor der ersten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer Behandlung mit einer neuen Krebstherapie gemäß RECIST v1.1 bestimmt durch das BICR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DoR – erhoben durch BICR Zeitraum vom erstmalig dokumentierten Ansprechen (CR oder PR), bestimmt durch das BICR und anschließend bestätigt, bis zum Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus jeglicher Ursache • DCR– erhoben durch BICR Anzahl der Patienten mit entweder einem objektiven Ansprechen (ORR) oder einer stabilen Erkrankung (SD) gemäß RECIST v1.1, bestimmt durch BICR **Sicherheitsendpunkte** • UE Anzahl der Patienten mit UE und Anzahl der Patienten, die die Studie wegen UE abbrachen • Untersuchungen • Vitalzeichen • EKG • PK-Analyse (einschließlich c_{max}, t_{max}, c_{min} und AUC_{0-t}) **Explorative Endpunkte** • ORR – erhoben durch den Prüfarzt Anteil der Patienten mit CR oder PR zu jeglichen Visiten nach der Baseline vor der ersten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer Behandlung mit einer neuen Krebstherapie gemäß RECIST v1.1 bestimmt durch den Prüfarzt • DoR – erhoben den Prüfarzt Zeitraum vom erstmalig dokumentierten Ansprechen (CR oder PR), bestimmt durch den Prüfarzt, bis zum Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus jeglicher Ursache • Reduktion der Tumorgröße bestimmt durch BICR Größter Anteil der Reduktion der Durchmesser-Summe der Zielläsionen, bestimmt durch BICR. • ECOG-Status im Zeitverlauf zu den jeweiligen Visiten • PFS2 • ORR-CO • Korrelative Biomarker • Anti-Drug-Antikörper (ADA) • Patientenberichtete Endpunkte: o EORTC QLQ-C30 o EORTC QLQ-ANL27 o EQ-5D • HIV-virale Kontrolle
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	**Studienprotokoll Amendment 1 (21. Dezember 2021)** • Ein neuer explorativer Endpunkt (PFS2) wurde ergänzt und die zugehörigen statistischen Methoden aktualisiert, um auf Empfehlung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	Gesundheitsbehörden eine zusätzliche Schätzung der Behandlungswirkung zu ermöglichen. **Änderung nach Entblindung und Datenschnitt** • Nach Entblindung und Datenschnitt wurden die im Protokoll vorgesehenen explorativen Endpunktanalysen zu PFS2 und ORR-CO nicht durchgeführt, da die Datenlage unreif war und keine belastbare Auswertung erlaubte.
7	**Fallzahl**	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden durch eine ereignisbasierte Fallzahlplanung unter Anwendung eines Log-Rank-Tests zur Prüfung der Überlegenheit (Hazard Ratio < 1) bestimmt, wobei die Power zur Detektion eines HR von 0,67 unter Annahme einer Exponentialverteilung der Überlebenszeiten und unter Berücksichtigung von Dropout-Raten sowie Rekrutierungsdynamik bestimmt wurde. **PFS** • Annahmen: o Medianes PFS im Kontrollarm: 8 Monate (basierend auf Rao et al. 2018) o Erwartete Verbesserung durch Retifanlimab: 33 % Reduktion des HR, entsprechend einer Erhöhung des medianen PFS auf 12 Monate o Modellannahme: Exponentialverteilung der Überlebenszeiten • Hypothesen: o Nullhypothese (H_0): HR = 1 (kein Unterschied) o Alternativhypothese (H_1): HR = 0,67 • Statistische Parameter: o Signifikanzniveau: 1-seitig, $\alpha = 0{,}025$ o Power (1 - β): 83 % o Testverfahren: Log-Rank-Test o Erforderliche Ereignisse: 207 PFS-Ereignisse • Fallzahlplanung: o Rekrutierungszeitraum: 32 Monate, gleichmäßige Rekrutierung mit 10 Patienten/Monat o Ramp-up-Phase: 6 Monate o Dropout-Rate: 2 %/Monat (exponentiell verteilt) o Daraus ergibt sich eine geschätzte Gesamtzahl von ca. 300 Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme **OS** • Annahmen: o Medianes OS in der Kontrollgruppe: 20 Monate o Erwartete Verbesserung durch Retifanlimab: 33 % Reduktion des HR, entsprechend einer Erhöhung des medianen OS auf 30 Monate o Modellannahme: Exponentialverteilung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hypothesen: o Nullhypothese (H0): HR = 1 o Alternativhypothese (H1): HR = 0,67 • Statistische Parameter: o Signifikanzniveau: 1-seitig, α = 0,025 o Power: 73 % o Testverfahren: Log-Rank-Test o Erforderliche Ereignisse: ca. 165 OS-Ereignisse • Fallzahlplanung: o Dropout-Rate: 1 %/Monat o Die geschätzte Gesamtzahl von ca. 300 Patienten reicht aus, um die erforderliche Anzahl an OS-Ereignissen zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Primäranalyse** Der primäre Datenschnitt erfolgte zum 14. April 2024. **Finale Analyse** Die finale OS-Analyse sollte erfolgen, sobald mindestens 165 Todesfälle beobachtet wurden oder zu einem späteren Zeitpunkt. Zusammenfassende Statistiken zum OS sollten dennoch bereitgestellt werden, falls die PFS-Analyse die vordefinierte Grenze nicht überschreiten sollte. Geplante Interimsanalysen zur Wirksamkeit wurden im Rahmen des Studienprotokoll Amendment 1 vom 21. Dezember 2021 entfernt, um regulatorischen Bedenken Rechnung zu tragen, dass eine Zwischenanalyse möglicherweise keine genaue oder reproduzierbare Schätzung der Behandlungswirkung liefert. ***Finaler Datenschnitt*** 1. August 2025 **Letzter Safety-Datenschnitt** Der letzte Safety-Datenschnitt (dargestellt im entsprechenden Addendum 3 zum CSR der POD1UM-303) stellt die endgültigen Sicherheitsdaten bis zum Datum der letzten Visite des letzten Studienteilnehmers bereit und erfolgte zum Studienende am 26. September 2025. **Therapieabbruch** Patienten mussten die Behandlung mit dem zugewiesenen Studienmedikament aus folgenden Gründen abbrechen: • Abschluss des vorgesehenen Behandlungsregimes • Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression, verifiziert BICR Hinweis: Wurde die radiologische Progression gemäß RECIST v1.1 durch die BICR bestätigt, konnte das Prüfzentrum eine Entblindung der Behandlungsgruppe beantragen, um die Eignung für die Crossover-Phase der Studie zu prüfen • Nicht akzeptable Toxizität gemäß Abschnitt 6.5 des Studienprotokolls

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Widerruf der Einwilligung • Weitere Verabreichung des Studienmedikaments hätte nach medizinischer Einschätzung des Prüfarztes die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Patienten gefährdet • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Beendigung der Studie durch die zuständige Gesundheitsbehörde, Ethikkommission oder unabhängige Ethikkommission. Ein Patient konnte aus folgenden Gründen von der Behandlung mit dem zugewiesenen Studienmedikament ausgeschlossen werden: • Die Patientin wurde schwanger. Falls die Patientin nicht mehr schwanger war und innerhalb von 12 Wochen nach dem geplanten Beginn eines Behandlungszyklus die Kriterien für eine Fortsetzung der Behandlung erfüllte, konnte die Verabreichung des Studienmedikaments nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor wieder aufgenommen werden • Im Verlauf der Studie wurde festgestellt, dass ein Patient die Einschlusskriterien nicht erfüllte. In diesem Fall entschieden der medizinische Monitor und der Prüfarzt gemeinsam, ob der Patient von der Behandlung mit dem Studienmedikament ausgeschlossen werden sollte. • Ein Patient hielt sich nach Einschätzung des Prüfarztes nicht an die Studienvorgaben oder die korrekte Einnahme des Studienmedikaments. In solchen Fällen sollte der Sponsor kontaktiert werden, um weitere Anweisungen zum Umgang mit dem Patienten zu erhalten.
8	**Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge**	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung in den Verumarm (Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel) oder den Kontrollarm (Placebo + Carboplatin + Paclitaxel) erfolgte durch IRT/IVRS/IWRS in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Studienarme.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomi-sierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand folgender Stratifikationsfaktoren: • PD-L1 Expression (< 1 % versus ≥ 1 %) • Ausmaß der Erkrankung (Lokal rezidivierend versus metastasierend) • Region (Australien versus Europäische Union versus Nordamerika versus Vereinigtes Königreich versus Rest der Welt) Für die Stratifizierungskategorie des PD-L1-Status wurden Patienten mit PD-L1-negativen und nicht auswertbaren Tumorergebnissen in die Kategorie PD-L1 < 1 % eingeteilt. Die Patienten mit nicht auswertbaren Tumoren für den PD-L1-Status wurden auf 10 % der Gesamtpopulation begrenzt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	**Randomisierung** • Zentrale Randomisierung erfolgte verblindet mittels IRT/IVRS/IWRS und stratifiziert nach PD-L1-Score (< 1 % vs. ≥ 1 %), Ausmaß der Erkrankung (lokal rezidiviert vs. metastasiert) und Region (Australien/EU/Nordamerika/Großbritannien vs. Rest der Welt). **Allocation Concealment** • Die Verblindung galt für Patienten, Prüfärzte und den Sponsor bis zum Crossover.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• PK-Daten wurden erst nach Entblindung analysiert und vorher nicht weitergegeben. • Eine Entblindung im Notfall war möglich, wenn ein UE dies medizinisch erforderlich machte (Abschnitt 9.5 des Studienprotokolls). **Durchführung der Zuteilung** • Patienten wurden anhand einer eindeutigen Patienten-ID identifiziert (Kombination aus Prüfstellen-ID und Patientennummer). Die ID wurde während des Screenings über die IRT vergeben. Bei bestätigter Eignung erfolgte über die IRT die Zuweisung des Studienmedikaments sowie die Aktualisierung der Medikamentenversorgung bei jeder Visite. Eine einmal vergebene Randomisierungsnummer konnte nicht erneut vergeben werden; jeder Patient erhielt nur eine Nummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	• Zugangsinformationen für IVRS/IWRS wurden vor Studienbeginn an alle Prüfzentren übermittelt. • Die Patienten wurden gemäß Randomisierungsplan dem Verumarm (Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel) oder dem kontrollarm (Placebo + Carboplatin + Paclitaxel) zugeteilt.
11	**Verblindung**	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet PK-Daten wurden erst nach Entblindung analysiert und vorher nicht weitergegeben. Ein Statistiker des Sponsors außerhalb des Studienteams durfte vorab aggregierte Gruppendaten bereitstellen, jedoch keine individuellen Zuweisungen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Retifanlimab als auch das entsprechende Placebo wurden in Einweg-Glasfläschchen bereitgestellt und gemäß den länderspezifischen Vorgaben gekennzeichnet. In beiden Fällen wurde die Behandlung als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht (+5/-15 Minuten).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	**Statistische Methoden**	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** FAS: • Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die zugewiesene Behandlung tatsächlich erhalten haben oder nicht. • Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend der bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren analysiert. • Das FAS wurde verwendet für: o Zusammenfassung von Demografie und Basisdaten o Darstellung der Patientendisposition o Alle Wirksamkeitsanalysen, einschließlich des primären Endpunkts Safety-Population: • Die Safety-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. • Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung, unabhängig von der ursprünglichen Randomisierung. • Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis dieser Population durchgeführt. Pharmakokinetisch auswertbare Population (PK-Population): • Die PK-Population umfasste alle Patienten, die: o mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und o mindestens eine Plasmaprobe nach der Dosierung zur PK-Analyse bereitgestellt hatten. • Diese Population wurde für die Auswertung der pharmakokinetischen Parameter verwendet. Translational Evaluable Population: • Diese Population umfasste alle Patienten, die: o mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und o mindestens eine Probe nach der Dosierung für translationalmedizinische Analysen bereitgestellt hatten. • Sie wurde für die Auswertung biologischer Marker und explorativer translationaler Fragestellungen verwendet. CAS: • Das CAS umfasste alle Patienten, die: o ursprünglich dem Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) zugewiesen wurden, o mindestens eine Dosis Placebo erhalten hatten und o anschließend im Rahmen der Crossover-Phase mindestens eine Dosis Retifanlimab erhielten. • Diese Population wurde für alle Analysen während der Crossover-Periode verwendet. **Kontrolle des Typ-I-Fehlers** • Gesamtes Signifikanzniveau: 1-seitig, $\alpha = 0,025$

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hierarchisches Testverfahren: o Zuerst wurde PFS getestet o Nur bei statistischer Signifikanz wurde α auf OS übertragen o Für OS: Anwendung eines group sequential designs mit Lan-DeMets Alpha-Spending-Funktion nach O'Brien & Fleming (1979) zur Interimsanalyse o Falls PFS und OS signifikant waren: Testung der ORR unter Kontrolle des Gesamt-α **Primärer Endpunkt** • PFS: o Analyse anhand des FAS o Das mediane PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. o Das KI für das mediane PFS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. o Das HR wurde über eine stratifizierte Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse bestimmt. o Das PFS wurde auf dem einseitigen 2,5-%-Niveau getestet. Des Weiteren wurden die nominalen p-Werte als zusammenfassende Statistik angegeben. o Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven. **Sekundäre Endpunkte** • OS: o Analyse anhand des FAS o Die Schätzung des medianen OS erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode und wurde mit einem 95 %-KI angegeben. o Die Hypothesentestung für das Gesamtüberleben unterlag einem Gatekeeping-Verfahren und wurde nur durchgeführt, wenn die Hypothese für PFS zuvor verworfen wurde. o Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, wobei zur Kontrolle des Alpha-Spendings bei der Zwischenanalyse die O'Brien-und-Fleming-Grenze angewendet wurde. o Zur Schätzung des HR wurde eine stratifizierte Cox-Regression mit Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse verwendet. o Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte stratifiziert auf Basis von Faktoren aus IRT-System. o Zur Adjustierung nach Crossover-Effekten bei Patienten des Kontrollarms wurden zwei etablierte methodische Ansätze angewendet: das RPSFT-Modell nach Robins und Tsiatis (1991) sowie die IPCW-Methode nach Robins und Finkelstein (2000) und Robins et al. (2000) (52-54). o Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DoR: o Analyse anhand des FAS o Die Analyse der DoR wurde nur für Patienten zusammengefasst, die auf die Behandlung angesprochen haben. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis auftrat, wurde die DoR zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumoruntersuchung vor dem Datenstichtag oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie zensiert, wobei derselbe Algorithmus wie bei der Zensierung der PFS angewendet wurde. o Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven. • ORR: o Analyse anhand des FAS o Die Gesamtansprechrate wurde zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe des stratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel-Tests verglichen. Wenn sowohl PFS als auch OS den Grenzwert überschritten, wurde das ORR bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % getestet, andernfalls wurde der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test als nominaler p-Wert ohne Typ-1-Fehler für den Test angegeben. • Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von PROs: o Analyse anhand des FAS o Für die Veränderung von Baseline werden deskriptive Statistiken angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen des primären Endpunkts - PFS** Subgruppenanalysen wurden explorativ durchgeführt, um die Konsistenz des Behandlungseffekts zu prüfen. Die Analysen basierten auf dem Ausgangsstatus der Patienten in folgenden Kategorien: • Geschlecht: männlich, weiblich • ECOG-Status: 0 vs. ≥ 1 • Alter: < 65 vs. ≥ 65 Jahre; < 75 vs. ≥ 75 Jahre • Ethnizität: Hispanisch/Latino, nicht-hispanisch/Latino, unbekannt • Ethnischer Hintergrund: kaukasisch, asiatisch, andere • HIV-Status: positiv, negativ, unbekannt • Lebermetastasen vorhanden: ja, nein • PD-L1-Status: < 1 % vs. ≥ 1 % • Ausmaß der Erkrankung: lokal rezidivierend vs. metastasiert • Region: AUS/EU/NA/UK vs. Rest der Welt • HPV-Status: positiv, negativ, unbekannt Analysen wurden nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Patienten pro Subgruppe vorhanden waren. Bei zu kleinen Gruppen erfolgte ggf. eine Zusammenfassung von Kategorien. Die Ergebnisse wurden als HR mit 95 %-KI für den Verumarm vs. Kontrollarm dargestellt (FAS-Population). **Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts - PFS** Zur Unterstützung der primären Analyse des PFS wurden folgende ergänzende Auswertungen durchgeführt: • Unterstützende Analyse:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression (laut Prüfarzt) oder Tod, wurde zusätzlich ausgewertet. • Sensitivitäts-Analysen: ○ Unstratifizierter Log-Rank-Test für PFS ○ PFS mit unterschiedlichen Zensierungsregeln: Berücksichtigung von Studienabbruch aufgrund klinischer Progression und Berücksichtigung von Tod oder dokumentierter Progression durch BICR nach mehr als einer verpassten geplanten Tumorbeurteilung. Diese Analysen dienten der Prüfung der Robustheit der Hauptergebnisse. **Subgruppenanalysen des sekundären Endpunkts - OS** • Geschlecht: männlich, weiblich • ECOG-Status: 0 vs. ≥ 1 • Alter: < 65 vs. ≥ 65 Jahre; < 75 vs. ≥ 75 Jahre • Ethnizität: Hispanisch/Latino, nicht-hispanisch/Latino, unbekannt • Ethnischer Hintergrund: kaukasisch, asiatisch, andere • HIV-Status: positiv, negativ, unbekannt • Lebermetastasen vorhanden: ja, nein • PD-L1-Status: < 1 % vs. ≥ 1 % • Ausmaß der Erkrankung: lokal rezidivierend vs. metastasiert • Region: AUS/EU/NA/UK vs. Rest der Welt • HPV-Status: positiv, negativ, unbekannt **Crossover-adjustierte Analysen des sekundären Endpunkts – OS** • OS – Crossover-adjustiert nach RPSFT-Methode • OS – Crossover-adjustiert nach IPCW-Methode
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	a) Verumarm (Retifanlimab + Carboplatin +Paclitaxel): n=154 Kontrollarm (Placebo + Carboplatin +Paclitaxel): n=154 b) Verumarm (Retifanlimab + Carboplatin +Paclitaxel): n=154 Kontrollarm (Placebo + Carboplatin +Paclitaxel): n=152 c) Verumarm (Retifanlimab + Carboplatin +Paclitaxel): n=154 Kontrollarm (Placebo + Carboplatin +Paclitaxel): n=154

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Primärer Datenschnitt (15. April 2024)** **Behandlungsphase** ***Retifanlimab + Chemotherapie (n = 154)*** • Behandelt (n = 154) • Behandlung abgeschlossen (n = 44) • Laufende Studienbehandlung (n = 8) • Gründe für den Therapieabbruch (n = 102): o Krankheitsprogression (n = 70) o UE (n = 16) o Tod (n = 3) o Aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (n = 2) o Entscheidung des Prüfarztes (n = 6) o Studienaustritt (n = 4) o Protokollabweichung (n = 0) o Sonstige (n = 1) ***Placebo + Chemotherapie (n = 154)*** • Behandelt (n = 152) • Behandlung abgeschlossen (n = 25) • Laufende Studienbehandlung (n = 8) • Gründe für den Therapieabbruch (n = 121): o Krankheitsprogression (n = 101) o UE (n = 4) o Tod (n = 0) o Aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (n = 0) o Entscheidung des Prüfarztes (n = 9) o Studienaustritt (n = 4) o Protokollabweichung (n = 0) o Sonstige (n = 3) **Crossover/Follow-Up-Phase:** ***Retifanlimab + Chemotherapie*** • Derzeit noch in der Studie eingeschlossen (n = 90) • Studienteilnahme beendet (n = 64) aufgrund von: o Tod (n = 52) o Aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (n = 4) o Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) o Studienaustritt (n = 6) o Sonstige (n = 1) ***Placebo + Chemotherapie***

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• In die Crossover-Phase eingetreten (n = 69) • Derzeit noch in der Studie eingeschlossen (n = 72) • Studienteilnahme beendet (n = 82) aufgrund von: o Tod (n = 72) o Aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (n = 2) o Entscheidung des Prüfarztes (n = 2) o Studienaustritt (n = 5) o Sonstige (n = 1)
14	**Aufnahme / Rekrutierung**	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Erster Patient im Rahmen der Studie behandelt:** 12. November 2020 **Datenschnitt:** 15. April 2024 **Behandlung/ Nachbeobachtung:** ***Follow-Up-Phase*** Nach Abschluss der Behandlung (inkl. Crossover-Phase) traten alle Patienten in die Follow-Up-Phase ein, bestehend aus: • Safety-Follow-Up (28 Tage) o Beginn: Nach Absetzen aller Studienmedikamente o Visite ca. 28 Tage nach letzter Dosis (± 7 Tage) o Erhebung: Laborwerte, körperliche Untersuchung, Erfassung von UE und Begleitmedikation o Immunvermittelte UE wurden bis zu 90 Tage nach letzter Dosis dokumentiert, unabhängig von begonnener Anschlussbehandlung o Bei geplantem Therapiewechsel vor Ablauf der 28 Tage sollte der Visite zum Safety-Follow-Up vor Beginn der neuen Therapie erfolgen o Telefonische oder alternative Kontaktaufnahme war zulässig zur Erfassung von UE • Krankheits-Follow-Up o Für Patienten ohne zweite Krankheitsprogression o Bildgebende Kontrolle alle 8 Wochen (56 Tage ± 7 Tage) o irAE weiterhin bis zu 90 Tage nach letzter Dosis dokumentiert o UE-Erfassung auch telefonisch möglich o Follow-Up endete bei: - Zweiter Progression - Tod - Studienende - Verlust des Patienten für die Nachverfolgung • Überlebens-Follow-Up o Für Patienten nach zweiter Progression o Kontakt alle 12 Wochen (telefonisch, per E-Mail oder Visite) o Erfassung von:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Überlebensstatus - Nachfolgetherapien - Tumorverlauf - OS - irAE weiterhin bis zu 90 Tage nach letzter Dosis dokumentiert - Bei Patienten ohne weitere Betreuung durch den Prüfarzt: Nachverfolgung über Patientenakten, öffentliche Register oder Datenbanken
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie POD1UM-303 ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Referenzen: (2, 8, 9)		

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

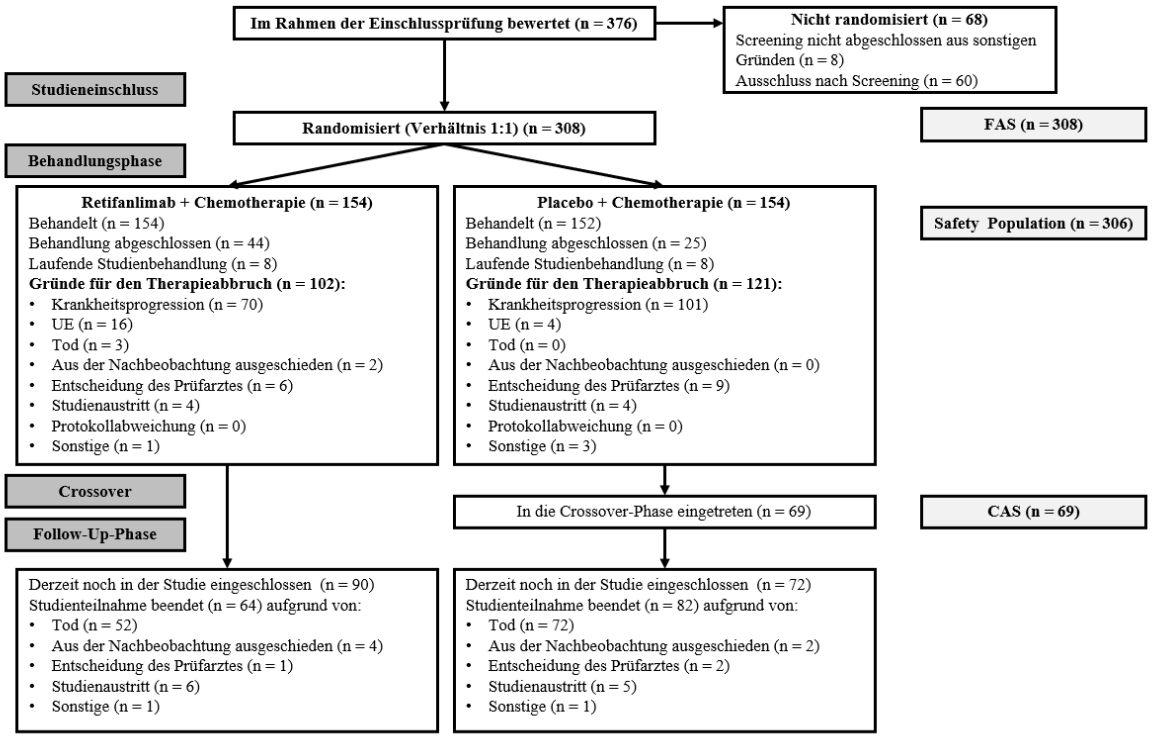

Abbildung 4-20: Patienten-Flow-Chart der Studie POD1UM-303 (Datenschnitt 15. April 2024)

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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POD1UM-303

Studie: POD1UM-303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (2)	A
Studienprotokoll (8)	B
Statistischer Analyseplan (9)	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:

A, B, C
Bei der Studie POD1UM-303 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Crossover-Design.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Medikamentenkennzeichnung gewährleistete, dass weder Sponsor, Studienpersonal noch Patienten Rückschlüsse auf die Behandlungszuordnung ziehen konnten. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Response-System (IRT/IVRS/IWRS). Die Allokation der Probanden erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels Randomisierung auf Einzelebene. Zur Sicherstellung einer ausgewogenen Verteilung relevanter prognostischer Faktoren wurde die Randomisierung stratifiziert nach PD-L1-Expressionsstatus, dem Ausmaß der Erkrankung sowie der geografischen Region. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung wurden so gewährleistet. Die Zuteilung zur Studienbehandlung erfolgte gemäß Protokoll in der vorgesehenen Dosierung. Die Verblindung blieb bis zur optionalen Crossover-Phase vollständig erhalten, sodass eine systematische Beeinflussung der Behandlung oder Bewertung durch Kenntnis der Studiengruppe ausgeschlossen werden konnte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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

☒**ja** ☐**nein**

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

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

☒**niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Medikamentenkennzeichnung gewährleistete, dass weder Sponsor, Studienpersonal noch Patienten Rückschlüsse auf die Behandlungszuordnung ziehen konnten. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Response-System (IRT/IVRS/IWRS) und wurde vor Studienbeginn für alle Prüfzentren eingerichtet. Die Allokation der Probanden erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels Randomisierung auf Einzelebene. Zur Sicherstellung einer ausgewogenen Verteilung relevanter prognostischer Faktoren wurde die Randomisierung stratifiziert nach PD-L1-Expressionsstatus, dem Ausmaß der Erkrankung sowie der geografischen Region. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung wurden so gewährleistet. Die Zuteilung zur Studienbehandlung erfolgte gemäß Protokoll in der vorgesehenen Dosierung. Die Verblindung blieb bis zur optionalen Crossover-Phase vollständig erhalten, sodass eine systematische Beeinflussung der Behandlung oder Bewertung durch Kenntnis der Studiengruppe ausgeschlossen werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde konsequent umgesetzt. Der Patientenfluss sowie die Studienergebnisse sind transparent und konsistent dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Studie POD1UM-303 wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Medikamentenkennzeichnung gewährleistete, dass weder Sponsor, Studienpersonal noch Patienten Rückschlüsse auf die Behandlungszuordnung ziehen konnten. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Response-System (IRT/IVRS/IWRS) und wurde vor Studienbeginn für alle Prüfzentren eingerichtet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C

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

☒**niedrig** ☐**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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. Die Erhebung und Auswertung erfolgten konsistent über alle Studiendokumente hinweg und gemäß der vordefinierten Spezifikation. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ausgegangen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des PFS erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C

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

☒**niedrig** ☐**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des PFS erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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. Die Erhebung und Auswertung erfolgten konsistent über alle Studiendokumente hinweg und gemäß der vordefinierten Spezifikation. PFS wurde zentral über ein unabhängiges Komitee bewertet, sodass das Verzerrungspotenzial auch auf dieser Ebene als gering eingestuft wird. Zusätzlich wurde es durch Prüfarzt bewertet, was die Robustheit der Ergebnisse erhöht.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C

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

☒**niedrig** ☐**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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. Die Erhebung und Auswertung erfolgten konsistent über alle Studiendokumente hinweg und gemäß der vordefinierten Spezifikation. Durch die Bewertung durch das BICR wurde die Robustheit der Ergebnisse sichergestellt. Zusätzlich zu der Bewertung durch das BICR wurde der Endpunkt durch den Prüfarzt bewertet, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen ist.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C
Die Rücklaufquoten lagen schon zu Studienbeginn nur bei etwa 80 % und betrugen ab dem zweiten Zyklus und über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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

☐**niedrig** ☒**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der EQ-5D ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der Symptomskalen des EORT-QLQ-C30 erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C
Die Rücklaufquoten lagen schon zu Studienbeginn nur bei etwa 80 % und betrugen ab Woche 8 und über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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

☐**niedrig** ☒**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der Symptomskalen des EORT-QLQ-C30 erfolgte in der Studie POD1UM-303 verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C
Die Rücklaufquoten lagen schon zu Studienbeginn nur bei etwa 80 % und betrugen ab Woche 8 und über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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

☐**niedrig** ☒**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet. Das Instrument gilt als etabliert, reliabel und valide zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. Allerdings betrugen die Rücklaufquoten über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-ANL27)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C

Die Rücklaufquoten betrugen über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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

☐**niedrig** ☒**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-ANL27 erfolgte verblindet. Das Instrument gilt als reliabel und valide zur generischen Erfassung des Gesundheitszustands bei Patienten mit Analkarzinom (39-41). Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent. Allerdings betrugen die Rücklaufquoten über den Studienverlauf hinweg 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 (55). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

A,B,C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒**ja** ☐**unklar** ☐**nein**

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

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:

A,B,C

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

☒**niedrig** ☐**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung der UE erfolgte anhand objektiver Kriterien. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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 wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für die UE ausgegangen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (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: