

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Axitinib (Inlyta[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 4 A

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
(renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten
nach Versagen von vorangegangener Therapie mit
Sunitinib oder einem Zytokin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
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 Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 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.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	87
4.3.1.3.1.3 Symptomatik – RCT.....	94
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	105
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	115

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	184
4.3.1.3.2.1	Subgruppenergebnisse zu Gesamtüberleben (OS)	195
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse zu progressionsfreies Überleben (PFS)	197
4.3.1.3.2.3	Subgruppenergebnisse zu Symptomatik.....	201
4.3.1.3.2.4	Subgruppenergebnisse zu gesundheitsbezogene Lebensqualität...	203
4.3.1.3.2.5	Subgruppenergebnisse zu unerwünschte Ereignisse (UE)	204
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	230
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	232
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	232
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	233
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	233
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	234
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	237
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	240
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	247
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	247
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	249
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	250
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	251
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	251
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	253
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	253
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	253
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	254
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	255
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	255
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	256
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	267
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	268
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	268
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	268
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	268

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	268
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	270
4.7	Referenzliste.....	270
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	277
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	287
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	291
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	302
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	361
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	394

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zytokin-Population	27
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion direkt vergleichender Studien von Axitinib gegenüber Sorafenib (Zytokin-Population)	37
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion direkt vergleichender Studien von Axitinib gegenüber Nivolumab (Sunitinib-Population)	38
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für indirekte Vergleiche mit Axitinib gegenüber jeglicher Intervention (Sunitinib-Population) ..	39
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für indirekte Vergleiche mit Nivolumab gegenüber jeglicher Intervention (Sunitinib-Population)	40
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.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulationen (Zytokin-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulationen (Zytokin-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	82
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population).....	85
Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS).....	88
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	91
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptomatik	95
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-DRS, Studie AXIS (Zytokin-Population)	98
Tabelle 4-25: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-DRS, Studie A4061051/2L (Zytokin-Population)	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population).....	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FKSI-DRS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population).....	102
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT (Zeit bis zur klinisch signifikanten Abnahme des Scores) anhand des FKSI-DRS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population).....	103
Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	106
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-15, Studie AXIS (Zytokin-Population)	108
Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-15, Studie A4061051/2L (Zytokin-Population)	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FKSI-15 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch signifikanten Abnahme des Scores) anhand des FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	112
Tabelle 4-35: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse	116
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population), Sensitivitätsanalyse (PFS-Datenschnitt der Studie AXIS)	158
Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population) ...	163

Tabelle 4-40: Tabelle der p-Werte der Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien AXIS und A4061051/2L sowie deren Meta-Analyse)	187
Tabelle 4-41: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L, jeweils Safety-Analysis-Set)	193
Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für OS (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	195
Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für PFS (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	197
Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für FKSI-DRS (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	201
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für FKSI-15 (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	203
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für UE (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)	204
Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-50: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche	241
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen für indirekte Vergleiche	242
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Ziel-/ Studienpopulationen (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib auf Seiten von Axitinib, Gesamtpopulation auf Seiten von Nivolumab) für indirekte Vergleiche	243
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Ziel- / Studienpopulationen (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib auf Seiten von Axitinib, Gesamtpopulation auf Seiten von Nivolumab) für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	247
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	247

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	248
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	249
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	251
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	251
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zytokin-Population ...	259
Tabelle 4-65: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene (Zytokin-Population)..	265
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	268
Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien	270
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AXIS (A4061032)	362
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A4061051/2L (Studienteil, der Zweitlinienpatienten betrachtet)	377
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CheckMate 025.....	387
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AXIS	395
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A4061051/2L	403

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für direkte Vergleiche (Zytokin-Population)	65
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für direkte Vergleiche (Sunitinib-Population)	66
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	86
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	86
Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für OS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	92
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	92
Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für PFS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	93
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Symptomatik anhand des FKSI-DRS aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	104
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Symptomatik anhand des FKSI-DRS aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	104
Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Symptomatik anhand des FKSI-DRS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	105
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15) aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	113
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15) aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	113
Abbildung 14: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-15 aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	114
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	134
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	134
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	135
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	135

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	136
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	136
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für arterielle Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	137
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für arterielle Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	137
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	138
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	138
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	139
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	139
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	140
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	140
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Dysphonie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	141
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Dysphonie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	141
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	142
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	142
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	143
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	143
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für gastrointestinale Perforation aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	144
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für gastrointestinale Perforation aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	144
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Gewichtsverlust aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	145
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Gewichtsverlust aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	145

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	146
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	146
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Hand-Fuß-Syndrom aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	147
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Hand-Fuß-Syndrom aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	147
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Herzinsuffizienz aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	148
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Herzinsuffizienz aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	148
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Hypertonie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	149
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Hypertonie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	149
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Nausea aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	150
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Nausea aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	150
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Obstipation aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	151
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Obstipation aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	151
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	152
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	152
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	153
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	153
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenüberfunktion aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	154
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenüberfunktion aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	154
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	155
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	155

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für venöse Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	156
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für venöse Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	156
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	157
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	157
Abbildung 63: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für SUE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	173
Abbildung 64: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	174
Abbildung 65: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	174
Abbildung 66: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für arterielle Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	175
Abbildung 67: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Asthenie aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	175
Abbildung 68: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Blutungen aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	176
Abbildung 69: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Diarrhö aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	176
Abbildung 70: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Dysphonie aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	176
Abbildung 71: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Erbrechen aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	177
Abbildung 72: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Fatigue aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	177
Abbildung 73: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für gastrointestinale Perforation aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	178
Abbildung 74: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Gewichtsverlust aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	178
Abbildung 75: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Haarausfall aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	179
Abbildung 76: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Hand-Fuß-Syndrom aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	179
Abbildung 77: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Herzinsuffizienz aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	180
Abbildung 78: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Hypertonie aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	180

Abbildung 79: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Nausea aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	180
Abbildung 80: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Obstipation aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	181
Abbildung 81: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Rash aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	181
Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Schilddrüsenüberfunktion aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	182
Abbildung 83: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	182
Abbildung 84: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für venöse Embolie- und Thromboseereignisse aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	183
Abbildung 85: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für verminderter Appetit aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	183
Abbildung 86: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für OS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Geschlecht .	196
Abbildung 87: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für PFS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Geschlecht	198
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (AXIS); Geschlecht – weiblich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	198
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (AXIS); Geschlecht – männlich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	199
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (A4061051/2L); Geschlecht – weiblich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	199
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (A4061051/2L); Geschlecht – männlich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	200
Abbildung 92: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Symptomatik (FKSI-DRS) aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): ECOG-PS	202
Abbildung 93: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für SUE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Region	209
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	209
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Europa; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	210
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Nordamerika; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	210
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – andere; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	211
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (A4061051/2L); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	211

Abbildung 99: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für SUE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	212
Abbildung 100: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Blutungen aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Region	212
Abbildung 101: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Blutungen aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): ECOG-PS	213
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (AXIS); ECOG-PS 0; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	213
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (AXIS); ECOG-PS 1; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	214
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (A4061051/2L); ECOG-PS 0; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	214
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für Blutungen aus RCT (A4061051/2L); ECOG-PS 1; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	215
Abbildung 106: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Blutungen aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	215
Abbildung 107: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Diarrhö aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): ECOG-PS	216
Abbildung 108: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Diarrhö aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	216
Abbildung 109: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Dysphonie aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	217
Abbildung 110: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Gewichtsverlust aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Alter	217
Abbildung 111: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Haarausfall aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Region	218
Abbildung 112: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Haarausfall aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Ethnie	218
Abbildung 113: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Hand-Fuß-Syndrom aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Geschlecht	219

Abbildung 114: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Hypertonie aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Alter	219
Abbildung 115: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Obstipation aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	220
Abbildung 116: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Rash aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Region	220
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (AXIS); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	221
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (AXIS); Region – Europa; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	221
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (AXIS); Region – Nordamerika; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	222
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (AXIS); Region – andere; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	222
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für Rash aus RCT (A4061051/2L); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	223
Abbildung 122: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	223
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – liegt nicht vor; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): MSKCC-Risikogruppe	224
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – günstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	224
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – intermediär; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	225
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – ungünstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	225
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – günstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	226
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – intermediär; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	226
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – ungünstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	227
Abbildung 130: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für verminderter Appetit aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): Alter	227

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (AXIS); Alter – < 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	228
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (AXIS); Alter – ≥ 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	228
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (A4061051/2L); Alter – < 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	229
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für verminderter Appetit aus RCT (A4061051/2L); Alter – ≥ 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	229
Abbildung 135: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für indirekte Vergleiche (Sunitinib-Population)	236
Abbildung 136: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab für indirekte Vergleiche (Sunitinib-Population)	237
Abbildung 4-137: Flow-Chart für die Studie AXIS.....	376
Abbildung 4-138: Flow-Chart für die Studie A4061051/2L.....	386
Abbildung 4-139: Flow-Chart für die Studie CheckMate 025.....	393

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risk Difference (absolute Risikodifferenz)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index
FKSI-DSR	FKSI Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
RCC	Renal Cell Cancer (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA Abfrage)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Axitinib in Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell cancer, RCC) nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Hierzu werden die folgenden Patientenpopulationen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) betrachtet:

- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (im Dossier als Zytokin-Population bezeichnet)
 - zVT: Sorafenib
- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (im Dossier als Sunitinib-Population bezeichnet)
 - zVT: Nivolumab

Der G-BA hat in einem früheren Verfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Behandlung mit Axitinib in der Zytokin-Population gegenüber Sorafenib beschlossen. Ein Zusatznutzen von Axitinib in der Sunitinib-Population gegenüber Everolimus galt als nicht belegt (1). Dieser Beschluss wurde auf vier Jahre befristet. Es bestanden unter anderem im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (UE) Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlich langen Behandlungszeiten im Axitinib- und Sorafenib-Arm sowie bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten UE. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf werden nun umfangreiche Analysen zu den UE sowie die Ergebnisse einer zweiten direkt vergleichenden Studie zu Axitinib gegenüber Sorafenib vorgelegt.

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE herangezogen:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Symptomatik (EQ-5D, FKSI-DRS)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
 - UE von besonderem Interesse
 - Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Asthenie
 - Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Diarrhö
 - Dysphonie
 - Erbrechen
 - Fatigue
 - Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Gewichtsverlust
 - Haarausfall
 - Hand-Fuß-Syndrom
 - Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure)
 - Hypertonie
 - Nausea (Übelkeit)
 - Obstipation
 - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
 - Rash (Ausschlag)
 - Schilddrüsenüberfunktion
 - Schilddrüsenunterfunktion
 - Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Verminderter Appetit

Soweit verfügbar, werden hierfür Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ausgewertet.

Datenquellen

Als Datenquellen zur Identifizierung RCT für die Nutzenbewertung wurden firmeninterne Datenbanken von Pfizer herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage geforderten bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform OVID in den Datenbanken Cochrane, MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Zur Darstellung der Studienlage wurde eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund sowie im Suchportal der World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) durchgeführt.

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Recherchen für direkte und indirekte Vergleiche durchgeführt. Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde zunächst nach RCT für direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Zytokin-Population) und in Tabelle 4-3 (Sunitinib-Population) selektiert. Da für die Sunitinib-Population keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte, wurde außerdem nach geeigneten RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Nivolumab gesucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib sind in Tabelle 4-4 dargestellt, die Kriterien für Studien mit der zVT Nivolumab in Tabelle 4-5.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Jede Studie wird entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) gemäß folgenden Punkten bewertet. Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht oder die verfügbaren Publikationen und Registereinträge. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird ebenfalls entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) vorgenommen. Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht oder die verfügbaren Publikationen und Registereinträge herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossievorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-D ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt.

Bei Vorliegen hinreichend ähnlicher Studien wird eine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Für die Endpunkte OS und PFS werden neben den stratifizierten auch die unstratifizierten Analysen als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Für UE wird neben dem OS-Datenschnitt (11/2011) auch der PFS-Datenschnitt (08/2010) als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Um eventuelle Effektmodifikationen identifizieren zu können, werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Ethnie, Geografische Region, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) und Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikogruppe durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 (Zytokin-Population) und Abschnitt 4.3.2.1 (Sunitinib-Population) zusammengefasst.

Zytokin-Population

Für die Zytokin-Population wurden die Ergebnisse der Studien AXIS und A4061051/2L dargestellt und bei homogener Datenlage in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studie AXIS ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib. Im Rahmen dieser Studie wurden 251 Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft. Die Studie A4061051 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie („2L“) untersucht wird. Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Zweitlinienteil relevant ist, wird nur dieser betrachtet, daher die Bezeichnung der Studie mit A4061051/2L. Im Rahmen der Studie A4061051/2L wurden 103 Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft.

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden, da die Studienpopulationen die vorgesehene Zielpopulation abdecken und gleichzeitig deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika erfüllen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

Die Dauer der Behandlung ist in beiden Studien patientenindividuell. Die Bewertung des Behandlungseffekts erfolgt anhand von Ereigniszeitanalysen der Endpunkte OS, PFS, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE. Falls das Hazard Ratio (HR) nicht berechenbar ist (kein Ereignis in einem der Behandlungsarme) wird das relative Risiko (RR) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, die Ergebnissicherheit dann jedoch herabgestuft, da die unterschiedlichen Behandlungsdauern nicht mehr berücksichtigt werden.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Die Analyse des OS zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kategorie Morbidität, Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Analyse des PFS zeigt in beiden Studien eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Axitinib. Das mediane PFS ist unter der Behandlung mit Axitinib 6 Monate (AXIS) bzw. 4 Monate (A4061051/2L) länger als unter der Behandlung mit Sorafenib. In der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der stratifizierten Analyse ist 0,46 [0,32; 0,68], der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Test ist < 0,0001. In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter, Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,50; 1,47]). In der Meta-Analyse zeigt sich substanzielle Heterogenität ($I^2 = 70,5 \%$; $p = 0,0003$), sodass eine Interpretation der Meta-Analyse nicht sinnvoll ist.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand des FKSI-DRS

Für den Endpunkt Symptomatik anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) zeigt sich bei der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (definiert als ein Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Endpunkt FKSI-15

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien jeweils mittels des FKSI-15-Fragebogens erhoben. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung definiert als ein Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn) zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 11,6 \%$; $p = 0,2875$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse ist 0,72 [0,54; 0,98], der p-Wert ist 0,0359.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit SUE zeigt die Meta-Analyse eine substantiell heterogene Datenlage ($I^2 = 71,2 \%$; $p = 0,0623$), sodass eine Interpretation des Gesamtschätzers der Meta-Analyse nicht sinnvoll ist. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie AXIS zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,64; 1,59]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 3,01 [1,05; 8,66]).

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen, ergibt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 48,0 \%$; $p = 0,1655$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0 \%$; $p = 0,9074$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Häufige UE und UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE arterielle Embolie- und Thromboseereignisse, Asthenie, Blutungen, Diarrhö, Erbrechen, Fatigue, gastrointestinale Perforation, Gewichtsverlust, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Obstipation, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), Schilddrüsenüberfunktion, venöse Embolie- und Thromboseereignisse und verminderter Appetit bestehen bei Betrachtung der Meta-Analysen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Für den Endpunkt Dysphonie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0 \%$; $p = 0,6580$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 2,61 [1,52; 4,48], der p-Wert ist 0,0005. Dysphonie mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat in keinem der Behandlungsarme auf.

Für den Endpunkt Haarausfall ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0 \%$; $p = 0,7425$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,14 [0,08; 0,27], der p-Wert ist $< 0,0001$.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 8,1 \%$; $p = 0,2968$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 0,39 [0,28; 0,55], der p-Wert ist $< 0,0001$. Der Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen zeigt sich auch bei Betrachtung der Fälle mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 : hier zeigt sich in der Studie AXIS ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,11; 0,59]; 0,0006) und in der Studie A4061051/2L ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,12; 1,85]; 0,2626).

Für den Endpunkt Nausea ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6785$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 1,85 [1,07; 3,22], der p-Wert ist 0,0288. Betrachtet man nur die Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 , so zeigt sich in der Studie AXIS kein signifikanter Behandlungseffekt; in der Studie A4061051/2L traten keine Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Für den Endpunkt Rash ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,8780$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,48 [0,30; 0,76], der p-Wert ist 0,0015. Rash mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat in keinem der Behandlungsarme auf.

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 47,7\%$; $p = 0,1669$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 2,31 [1,31; 4,08], der p-Wert ist 0,0037. Schilddrüsenunterfunktion mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 trat nur bei einem Patienten der Studie A4061051/2L im Axitinib-Arm auf.

Effektmodifikationen

Es liegen für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen vor.

Sunitinib-Population

Durch die systematischen bibliografischen und Studienregister-Recherchen wurden keine direktvergleichenden Studien zwischen Axitinib und Nivolumab identifiziert, weswegen nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde. Für die Sunitinib-Population wurden auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels die Studien AXIS und A4061051/2L identifiziert. Auf Seiten der zVT Nivolumab wurde die Studie CheckMate 025 identifiziert. Allerdings sind für diese Studie keine Daten für die Zielpopulation (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib) publiziert (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1). Ein Vergleich zwischen Axitinib und Nivolumab ist somit aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulation nicht adäquat; auf eine Darstellung von Ergebnissen wird verzichtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Axitinib ist ein potenter und hochselektiver Inhibitor der vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Rezeptoren 1, 2 und 3 und bietet eine effektive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit zur Therapie des durch VEGF-Überexpression getriebenen Nierenzellkarzinoms (2-4). Nachfolgend werden die Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Sorafenib (Zytokin-Population) bzw. gegenüber Nivolumab (Sunitinib-Population) zusammengefasst.

Zytokin-Population

Für die Zytokin-Population liegt Evidenz für die Ableitung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Sorafenib aus zwei direkt vergleichenden RCT (Studie AXIS und A4061051/2L) vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Es wird davon ausgegangen, dass die beiden Studien vergleichbar bezüglich Population, Fragestellung und Studiendesign sind, sodass grundsätzlich die Durchführung einer Meta-Analyse der Studiendaten möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sofern keine signifikante statistische Heterogenität vorliegt, werden die Ergebnisse der Meta-Analyse auf Endpunktebene zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse und die resultierende Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zytokin-Population

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,87 [0,62; 1,22]; 0,4196	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS	Substanzielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 0,46 [0,32; 0,68]; < 0,0001 Studie A4061051/2L: 0,86 [0,50; 1,47]; 0,5889 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
FKSI-DRS	0,98 [0,71; 1,35]; 0,9043	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FKSI-15	0,72 [0,54; 0,98]; 0,0359 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	Substanzielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 1,01 [0,64; 1,59]; 0,9766 Studie A4061051/2L: 3,01 [1,05; 8,66]; 0,0316	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,73 [0,41; 1,30]; 0,2843	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2070	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 3,21 [0,54; 19,30]; 0,2018	Zusatznutzen nicht belegt
Asthenie	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 1,44 [0,68; 3,05]; 0,3372	Zusatznutzen nicht belegt
Blutungen	1,21 [0,74; 1,99]; 0,4439	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	0,86 [0,63; 1,18]; 0,3574	Zusatznutzen nicht belegt
Dysphonie	2,61 [1,52; 4,48]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Erbrechen	1,27 [0,68; 2,39]; 0,4539	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Fatigue	1,33 [0,91; 1,94]; 0,1451	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 2,16 [0,23; 19,96]; 0,4978	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsverlust	0,99 [0,65; 1,51]; 0,9641	Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	0,14 [0,08; 0,27]; < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Hand-Fuß-Syndrom	0,39 [0,28; 0,55]; < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Herzinsuffizienz	1,44 [0,28; 7,49]; 0,6651	Zusatznutzen nicht belegt
Hypertonie	1,18 [0,87; 1,62]; 0,2872	Zusatznutzen nicht belegt
Nausea	1,85 [1,07; 3,22]; 0,0288	Zusatznutzen nicht belegt ^c
Obstipation	0,97 [0,54; 1,72]; 0,9059	Zusatznutzen nicht belegt
PRES	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Rash	0,48 [0,30; 0,76]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schilddrüsenüberfunktion	0,63 [0,15; 2,63]; 0,5221	Zusatznutzen nicht belegt
Schilddrüsenunterfunktion	2,31 [1,31; 4,08]; 0,0037 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 5,56 [0,76; 40,54]; 0,0908	Zusatznutzen nicht belegt
Verminderter Appetit	1,21 [0,80; 1,82]; 0,3623	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: basierend auf einer Meta-Analyse des HR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L b: basierend auf einer Meta-Analyse des RR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L c: Schwellenwert für die Ableitung eines Zusatznutzens bei nicht schwerwiegenden Symptomen/ Nebenwirkungen nicht erreicht.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: FKSI - Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

In der Gesamtschau wird für die Zytokin-Population nach Abwägung aller positiven und negativen Effekte ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die Therapie mit Axitinib gegenüber Sorafenib abgeleitet.

Sunitinib-Population

Es konnte keine Evidenz identifiziert werden, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Nivolumab eignet. Für die Sunitinib-Population ist ein **Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber Nivolumab somit **nicht belegt**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

In Modul 4 dieses Dossiers soll der medizinische Nutzen und therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Axitinib in Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population) oder einem Zytokin (Zytokin-Population) gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt werden.

Vorbemerkung

Der G-BA hat in einem früheren Verfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Behandlung mit Axitinib gegenüber Sorafenib in der Zytokin-Population beschlossen. Ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Everolimus in der Sunitinib-Population galt als nicht belegt (1). Dieser Beschluss wurde auf 4 Jahre befristet. Im ersten Verfahren fehlten für die Gruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten geeignete Daten für eine Bewertung von Axitinib gegenüber der zVT Everolimus. Außerdem lagen keine Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem RCC ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht-klarzelligem RCC vor. Ferner bestanden für die Zytokin-Population im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlich langen Behandlungszeiten im Axitinib- und Sorafenib-Arm sowie bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten

Ereignissen (5). Das vorliegende Dossier dient der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf werden nun umfangreiche Analysen zu den unerwünschten Ereignissen vorgelegt, um die Unsicherheit des ersten Verfahrens hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in dieser Kategorie auszuräumen. Zudem werden die Ergebnisse einer zweiten direkt vergleichenden Studie zu Axitinib gegenüber Sorafenib vorgelegt.

Patientenpopulation

Axitinib ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen (6).

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Patientenpopulationen betrachtet:

- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (im Folgenden als Zytokin-Population bezeichnet)
- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (im Folgenden als Sunitinib-Population bezeichnet)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit Axitinib (6):

Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie beträgt 5 mg 2 x täglich. Die Dosis soll in Abhängigkeit von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die Dosis kann auf bis zu 10 mg 2 x täglich erhöht werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/ oder eine individuell unterschiedliche Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Axitinib-Dosis auf 2 x täglich 3 mg und weiter auf 2 x täglich 2 mg herabgesetzt werden.

Vergleichstherapien:

Für das vorliegende Dossier werden folgende Patientenpopulationen mit der entsprechenden vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) betrachtet (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1):

Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population):

- zVT: Sorafenib

Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population):

- zVT: Nivolumab

Sorafenib ist laut Fachinformation u.a. indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, bei denen eine vorherige Interferon (IFN)-alpha- oder Interleukin (IL)-2-basierte Therapie versagt hat oder welche für solch eine Therapie nicht geeignet sind (7).

Laut der Fachinformation von Sorafenib beträgt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2 x täglich. Dies entspricht einer empfohlenen Tagesgesamtdosis von 800 mg. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion notwendig machen.

Nivolumab ist laut Fachinformation u. a. indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die bereits eine Vortherapie erhalten haben (8).

Gemäß Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (9).

Zur Beurteilung des (Zusatz-)Nutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Symptomatik (EQ-5D, FKSI-DRS)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
 - UE von besonderem Interesse
 - Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Asthenie
 - Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Diarrhö
 - Dysphonie
 - Erbrechen
 - Fatigue
 - Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Gewichtsverlust
 - Haarausfall
 - Hand-Fuß-Syndrom
 - Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure)
 - Hypertonie
 - Nausea (Übelkeit)
 - Obstipation
 - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
 - Rash (Ausschlag)
 - Schilddrüsenüberfunktion
 - Schilddrüsenunterfunktion
 - Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Verminderter Appetit

Weitere Details zu den Endpunkten sowie deren Validität und Patientenrelevanz sind im Abschnitt 4.2.5.2 enthalten.

Betrachtete Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Axitinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert, die für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Es wird zunächst nach RCT für direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 für die Zytokin-Population und in Tabelle 4-3 für die Sunitinib-Population selektiert.

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien keine passenden Studien zur Beantwortung der Teilfragen identifiziert werden, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht. Dies erfolgt durch die entsprechende Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien. Für die Zytokin-vorbehandelten Patienten wurde bereits in der Ersteinreichung eine direkt vergleichende Studie präsentiert (10). Daher werden für weitere Unterlagen voraussichtlich nur Studien bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten benötigt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib sind in Tabelle 4-4 dargestellt, die Kriterien für Studien mit der zVT Nivolumab in Tabelle 4-5.

RCT für direkte Vergleiche:

- Axitinib im Vergleich zu Sorafenib (Zytokin-Population)
- Axitinib im Vergleich zu Nivolumab (Sunitinib-Population)

Bei Bedarf RCT für indirekte Vergleiche zwischen Axitinib und Nivolumab (Sunitinib-Population):

- Axitinib
- Nivolumab

Die Auswahl der Kriterien wird folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation:

Die zu berücksichtigende Patientenpopulation wird durch das Label definiert. Axitinib ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen (6).

Intervention:

Behandlung mit Axitinib in der empfohlenen Dosierung zu Beginn der Therapie ist 5 mg 2 x täglich. Die Dosis kann in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit auf bis zu 10 mg 2 x täglich erhöht oder auf bis zu 2 mg 2 x täglich reduziert werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen kann ein zeitweises oder permanentes Absetzen erforderlich sein. In den zu identifizierenden Studien soll eine zulassungskonforme Intervention berücksichtigt werden.

Vergleichstherapien:

Die vom G-BA festgelegte und von Pfizer herangezogene zVT ist Sorafenib für die Zytokin-Population und Nivolumab für die Sunitinib-Population (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1). Bei der Selektion wird berücksichtigt, dass die Gabe der Vergleichstherapie entsprechend der jeweiligen Zulassung erfolgt:

Sorafenib ist laut Fachinformation u. a. indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, bei denen eine vorherige IFN-alpha- oder IL-2-basierte Therapie versagt hat oder welche für solch eine Therapie nicht geeignet sind (7).

Gemäß Fachinformation von Sorafenib beträgt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2 x täglich. Dies entspricht einer empfohlenen Tagesgesamtdosis von 800 mg. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion notwendig machen.

Nivolumab ist laut Fachinformation u. a. indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die bereits eine Vortherapie erhalten haben (8).

Gemäß Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich.

Endpunkte:

Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit muss in den zu identifizierenden Studien berichtet sein, damit sie berücksichtigt werden.

Studientyp:

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (9, 11). Daher wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib nach diesem Studientyp gesucht. Wenn keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden können, wird auch nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht, um die Fragestellung umfassend adressieren zu können.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien vorgenommen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion direkt vergleichender Studien von Axitinib gegenüber Sorafenib (Zytokin-Population)

	Einschlusskriterien	Ausschlussgrund bei Nicht-Erfüllung des Einschlusskriteriums
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie mit einem Zytokin	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Axitinib in Monotherapie ¹	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Behandlung mit Sorafenib in Monotherapie ²	Andere Vergleichstherapie
Studientypen	RCT	Keine RCT
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu: Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogener Lebensqualität Unerwünschten Ereignissen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer	-
1: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Axitinib (6) 2: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Sorafenib (7) CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion direkt vergleichender Studien von Axitinib gegenüber Nivolumab (Sunitinib-Population)

	Einschlusskriterien	Ausschlussgrund bei Nicht-Erfüllung des Einschlusskriteriums
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Axitinib in Monotherapie ¹	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Behandlung mit Nivolumab in Monotherapie ²	Andere Vergleichstherapie
Studientypen	RCT	Keine RCT
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu: Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogener Lebensqualität Unerwünschten Ereignissen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer	-
1: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Axitinib (6) 2: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Nivolumab (8) CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für indirekte Vergleiche mit Axitinib gegenüber jeglicher Intervention (Sunitinib-Population)

	Einschlusskriterien	Ausschlussgrund bei Nicht-Erfüllung des Einschlusskriteriums
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Axitinib in Monotherapie ¹	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ²	-
Studientypen	RCT	Keine RCT
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu: Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogener Lebensqualität Unerwünschten Ereignissen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer	-
1: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Axitinib (6) 2: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß Fachinformation CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für indirekte Vergleiche mit Nivolumab gegenüber jeglicher Intervention (Sunitinib-Population)

	Einschlusskriterien	Ausschlussgrund bei Nicht-Erfüllung des Einschlusskriteriums
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Nivolumab in Monotherapie ¹	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ²	-
Studientypen	RCT	Keine RCT
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu: Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogener Lebensqualität Unerwünschten Ereignissen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Kein Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer	-

1: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß der Fachinformation von Nivolumab (8)
2: Behandlungsmodus/ Dosierung gemäß Fachinformation
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wird über die Suchplattform OVID in den Datenbanken Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database), MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien, die auf die jeweiligen Datenbanken angepasst wurden, sind in Anhang 4-A dargestellt.

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Axitinib) und den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (Sorafenib für die Zytokin-Population und Nivolumab für die Sunitinib-Population)

Es wird eine bibliografische Recherche nach RCT im Anwendungsgebiet (fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Axitinib) durchgeführt. Um RCT zu identifizieren, die einen direkten Vergleich mit der zVT ermöglichen, werden die Studien

entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 (Zytokin-Population) und Tabelle 4-3 (Sunitinib-Population) selektiert.

Für die Zytokin-Population wird nach Sorafenib und für die Sunitinib-Population nach Nivolumab als Vergleichstherapie gesucht.

Die Ergebnisse der bibliografischen Suche nach RCT für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Literaturrecherche nach Studien für indirekte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Axitinib) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab) (Sunitinib-Population)

Im ersten Dossier wurde bereits eine direkt vergleichende Studie für die Zytokin-Population (Axitinib im Vergleich zur zVT Sorafenib) identifiziert, sodass davon ausgegangen wird, dass keine Suche nach Studien mit der zVT Sorafenib für indirekte Vergleiche nötig sein wird (10). Sollte die Literaturrecherche nach RCT für einen direkten Vergleich für die Sunitinib-Population zu keinen relevanten Treffern führen, werden Literaturrecherchen nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Zum einen wird nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib und zum anderen nach Studien mit der zVT Nivolumab für die Sunitinib-Population gesucht.

Für das zu bewertende Arzneimittel wird die gleiche Recherchestrategie herangezogen wie in der Suche nach dem direkten Vergleich (Anhang 4-A), da die Suchstrategie nicht auf die Vergleichstherapie eingeschränkt wurde. Die Studien werden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 für das zu bewertende Arzneimittel (Axitinib) und Tabelle 4-5 für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Nivolumab) selektiert. Entsprechend der Einschlusskriterien wird jegliche Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die Ergebnisse der bibliografischen Suche nach Studien für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- PharmNet.Bund
- EU Clinical Trials Register
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)

Die Suchstrategien, Zugriffsdaten und Suchergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien mit dem Wirkstoff Axitinib für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt und für indirekte Vergleiche in Abschnitt 4.3.2.1.1.3.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage für die zVT Nivolumab für einen indirekten Vergleich wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Nivolumab in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- PharmNet.Bund
- EU Clinical Trials Register
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)

Die Suchstrategien, Zugriffsdaten und Suchergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien mit dem Wirkstoff Nivolumab für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche:

In zwei Selektionsschritten wurden die durch die Recherche identifizierten Treffer als relevant oder nicht relevant bewertet:

1. Abstractscreening zur Identifikation potenziell relevanter Publikationen
2. Bewertung der Relevanz anhand der Volltexte der potenziell relevanten Publikationen

Die zur Bewertung der Relevanz verwendeten vorab definierten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die so selektierten Studienpublikationen beschreiben die aktuelle Studienlage und sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (direkter Vergleich) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (indirekter Vergleich) dargestellt.

Die Beurteilung der Studienrelevanz erfolgte von zwei unabhängigen Personen.

Suche in Studienregistern:

In einem einzigen Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen im Registereintrag bzw. darin hinterlegten Dokumenten als relevant oder nicht relevant bewertet. Die hierfür verwendeten vorab definierten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die so selektierten Studien beschreiben die aktuelle Studienlage und sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 (direkter Vergleich) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.3 (indirekter Vergleich) dargestellt.

Die Beurteilung der Studienrelevanz erfolgte von zwei unabhängigen Personen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für jede Studie werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion sind der Studienbericht oder die verfügbaren Publikationen und Registereinträge. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden der Studienbericht oder die verfügbaren Publikationen und Registereinträge herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des CONSORT-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-D ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Die Patienten aller relevanten Studien werden anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Mittelwert, Spannweite sowie kategorisiert in < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien, andere)
- ECOG Performance Status (0, 1)
- MSKCC-Risikogruppe (gut, mittelmäßig, schlecht)

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Die Diskussion und Begründung zur Patientenrelevanz und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Symptomatik (EQ-5D, FKSI-DRS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
 - UE von besonderem Interesse:
 - Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Asthenie
 - Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Diarrhö
 - Dysphonie

- Erbrechen
- Fatigue
- Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
- Gewichtsverlust
- Haarausfall
- Hand-Fuß-Syndrom
- Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure)
- Hypertonie
- Nausea (Übelkeit)
- Obstipation
- Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
- Rash (Ausschlag)
- Schilddrüsenüberfunktion
- Schilddrüsenunterfunktion
- Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
- Verminderter Appetit

Die Ergebnisse werden getrennt nach Studie und Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in die Analyse eingegangenen Patienten dargestellt und anhand von absoluten Häufigkeiten und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Die Dauer der Therapie war patientenindividuell verschieden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt. Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, so ist das HR nicht berechenbar und stattdessen wird das RR interpretiert. Betrachtet werden im Rahmen der Ereigniszeitanalysen die folgenden Endpunkte:

- OS: Zeit bis Tod oder Zensurierung
- PFS: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensurierung
- Symptomatik: Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung (auf Basis der definierten Minimal Important Difference) des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensurierung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung (auf Basis der definierten Minimal Important Difference) des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensurierung
- UE: Zeit bis zu einem UE oder Zensurierung

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wird für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik anhand des FKSI-15 und FKSI-DRS die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende anhand von MMRM-Analysen betrachtet. Für den Endpunkt Symptomatik anhand des Items European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) wird ebenfalls die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende anhand einer MMRM-Analyse dargestellt, eine Ereigniszeitanalyse wird nicht durchgeführt.

Patientenrelevante Endpunkte

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (11). Obwohl ein verlängertes OS ein wichtiges Ziel einer Krebstherapie ist, muss bei der Betrachtung und Interpretation des OS berücksichtigt werden, dass die Folgebehandlung der Patienten, die in klinischen Studien einen Tumprogress erleiden, nicht unbedingt einheitlich ist, aber dennoch einen Einfluss auf das OS haben kann, die unabhängig ist von der Studienmedikation.

Die European Medicines Agency (EMA) stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumorthérapien ebenfalls fest, dass es Situationen geben kann, wo weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (12). Dies gilt auch für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC, in welcher nach einer Erst- und Zweitlinientherapie in der Regel weitere systemische Therapien erfolgen und so mögliche Wirkstoffeffekte einer dieser Therapien „verwässern“.

In einer schwedischen populationsbasierten Studie konnte für das fortgeschrittene RCC gezeigt werden, dass sich das OS der Patienten seit der Einführung der zielgerichteten Therapien (z. B. Sunitinib) um knapp ein Viertel verlängert hat (13). Auch eine retrospektive Studie aus Dänemark bei Patienten mit metastasiertem RCC, die in den Jahren 2006-2010 in der Erstlinie eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie erhielten, konnte zeigen, dass sich in diesem Zeitraum das OS durch die Einführung zielgerichteter Behandlungsoptionen signifikant verlängert hat (14). Durch diese neuen Therapeutika bestehen heute mehr Möglichkeiten einer sequentiellen Therapie.

Als Konsequenz ist das OS zwar patientenrelevant, jedoch sind die genannten Limitationen bei der Beurteilung der Ergebnisse im Rahmen der Zusatznutzenbewertung zu beachten.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache, ist heute in den meisten Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (15). Die Patientenrelevanz des PFS wird zusätzlich von behördlicher Seite gestützt. Die Richtlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in

man“ der EMA attestiert dem progressionsfreien Überleben Patientenrelevanz, indem sie diesen Endpunkt als einen adäquaten primären Endpunkt für den Nachweis eines klinischen Nutzens akzeptiert. Zudem wird darin explizit erwähnt, dass ein verlängertes PFS an sich einen Nutzen für den Patienten darstellt (16).

Insbesondere in der Indikation RCC stellt das PFS im Sinne einer Verringerung der Morbidität und der Krankheitsdauer per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Zu beachten ist auch die hohe klinische Relevanz der Bildgebung beim fortgeschrittenen RCC, die nicht von der Patientenrelevanz getrennt werden kann. Eine ausführliche Argumentation findet sich in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 der Ersteinreichung sowie in der Stellungnahme der PFIZER PHARMA GmbH im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens (10, 17)

Belastung des Patienten durch Metastasen und Bedeutung bildgebender Verfahren

Im Rahmen einer Progression des fortgeschrittenen RCC können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden. Im Rahmen eines RCC entstandene oder sich vergrößernde Metastasen (z. B. in Gehirn, Knochen/ Wirbelsäule, Leber, Lunge, Nebenniere) gehen mit dem Risiko für verschiedenste, den Patienten belastende Komplikationen einher und können Operationen oder andere für den Patienten belastende Interventionen, wie z. B. Bestrahlung notwendig machen (18-21). Auch kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern. Bildgebende Verfahren sind bei soliden Tumoren wie dem fortgeschrittenen RCC Standard zur Messung der Tumorgröße, zur Messung der Größe der Metastasen sowie zur Erkennung neuer Metastasen (22). Eine Vergrößerung des Tumors, bestehender Metastasen oder die Erkennung neuer Metastasen ist in der Regel zuerst anhand der Bildgebung erkennbar und Entscheidungsgrundlage für die weitere Therapieplanung. Unter Nichtbeachtung der Bildgebung, d. h. einer rein „symptomorientierten“ Diagnose und Therapie müsste man konsequenterweise bis zum symptomatischen Progress warten, was in vielen Fällen zu fatalen Komplikationen führen könnte (z. B. Bruch einer zunächst asymptomatischen Wirbelkörpermetastase mit Folge einer Querschnittlähmung) (17).

Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für die Lebensqualität

Für die Betroffenen ist ein möglichst langer Erhalt eines Lebens in relativer Selbstbestimmung von großer Bedeutung. Die gewonnene zusätzliche Zeit kann außerdem helfen, sich mit der belastenden Lebenssituation auseinanderzusetzen und zu einer Akzeptanz zu gelangen. Besonders bedeutsam für die Patienten wird die Verzögerung einer Progression auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Erschwerung der individuellen Lebensumstände einhergehen. Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie beendet; die Patienten benötigen eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes. Somit hat ein nachgewiesener Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patienten und die Lebensqualität. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung ist für Patienten der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie

zuzustimmen. Die psychologischen Aspekte eines Krankheitsprogresses bzw. eines Wiederaufflammens einer Erkrankung besitzen viele unterschiedliche Ausprägungen und üben einen nachgewiesenen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet diesbezüglich unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung (23). Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen (Therapieumstellung) stellt eine erhebliche Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (24).

Bedeutung des progressionsfreien Überlebens in Relation zum Nebenwirkungsrisiko einer medikamentösen Therapie

Unabhängig von den mit dem Krankheitsprozess verbundenen individuellen Symptomen hat der Krankheitsprogress per se eine hohe Bedeutung für die Patienten. Die Belastung eines Patienten durch eine diagnostizierte Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen RCC wurde von Swinburn et al. untersucht. Dort wurde gezeigt, dass im Vergleich zu einer stabilen, nicht progredienten Erkrankung, die mit dem höchsten Nutzwert verbunden ist, die Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen RCC mit dem niedrigsten Nutzwert, d. h. einer deutlich höheren Belastung des Patienten verbunden ist. Die Belastung durch den Krankheitsprogress übersteigt dabei die Belastung durch typische mit der medikamentösen Tumorthherapie verbundenen Nebenwirkungen einschließlich Grad 3 (25).

Weiter liegt eine Untersuchung von Mohamed et al. zur Bedeutung des PFS beim RCC vor: Es wurden Patienten mit RCC, darunter 37 % mit bekannter metastasierter Erkrankung, befragt, wie wichtig ihnen PFS in Relation zu dem Risiko des Auftretens bestimmter typischer Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie ist. Dabei wurde das PFS von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft, wichtiger als die Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und wichtiger als die Chance, dass bestimmte Nebenwirkungen in schwächerer Ausprägung auftreten (26).

Eine weitere Studie von Wong et al. untersuchte ebenfalls die Bedeutung des PFS im Verhältnis zum Auftreten bestimmter Toxizitäten bei RCC-Patienten. Dabei wählten die Patienten das PFS als das am meisten wertgeschätzte Merkmal eines Arzneimittels beim RCC aus (27).

Bei Patienten mit Metastasen und/ oder einem nicht resektablen Primärtumor stellt somit das PFS, also die Zeit, bis der Progress sich durch belastende Symptome oder die Notwendigkeit belastender Interventionen manifestiert, per se einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar (28).

Symptomatik

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie „Morbidity“ (falls durch die

Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Während die exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Die Verringerung der krankheitsspezifischen Symptomatik ist ein primäres Behandlungsziel in der Therapie des fortgeschrittenen RCC.

Im vorliegenden Dossier wird die Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt. Die Erfassung der Symptomatik erfolgte anhand der validierten Instrumente EQ-5D VAS und FKSI-DRS.

Symptomatik (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten 5 verschiedene Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unbehagen und Ängste/ Depressionen) ihres Gesundheitszustands bewerten und zum zweiten aus einer VAS zur Selbstbewertung ihres allgemeinen aktuellen Gesundheitszustands (29). Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden, ist für zahlreiche Länder spezifisch validiert und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten (30). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustands der behandelten Patienten herangezogen. Auf der EQ-5D VAS können die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 (vorstellbarer schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (vorstellbarer bestmöglicher Gesundheitszustand) einschätzen. Ergebnisse zur Symptomatik anhand des EQ-5D VAS werden im Dossier ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Der FKSI-DRS ist ein validierter Fragebogen, der ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erfasst (31). Es handelt sich dabei um eine 9 Fragen umfassende Subskala des FKSI-15, welcher insgesamt 15 Fragen umfasst (32). Die 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs betreffen Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Für jede Frage kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr. Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik dargestellt. Eine Verschlechterung der Symptomatik lag hierbei dann vor, wenn der FKSI-DRS-Score im Vergleich zu dem Wert bei

Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied abfällt. Für den FKSI-DRS ist dies ein Abfall um mindestens 3 Punkte (31).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)

Die lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim fortgeschrittenen RCC zu den Haupttherapiezielen. Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß AM-NutzenV als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (9, 11).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des FKSI-15-Fragebogens erhoben. Dieser validierte Fragebogen wurde mit Hilfe von Onkologen und Patienten als ein eigenständiges Instrument zur Erhebung von Krankheitssymptomen und Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs entwickelt (33). Er besteht aus 15 Fragen (34). Für jede Frage kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr. Beim FKSI-15-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome sowie physische und psychische Beeinträchtigung ab. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität dargestellt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität lag hierbei dann vor, wenn der FKSI-15-Score im Vergleich zu dem Wert bei Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied abfällt. Für den FKSI-15 ist dies ein Abfall um mindestens 5 Punkte (33).

Unerwünschte Ereignisse

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (11). Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass auch im Falle dieses Endpunkts in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung relevant sind, die als patientenrelevant erachtet werden können, also für die Betroffenen direkt erfahrbar sind. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Für die Nutzenbewertung werden die UE folgendermaßen operationalisiert:

- Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE
- Zeit bis zum Auftreten von Therapieabbruch aufgrund UE
- Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4

- Zeit bis zum Auftreten von häufigen UE und UE von besonderem Interesse.
 - Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Asthenie
 - Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Diarrhö
 - Dysphonie
 - Erbrechen
 - Fatigue
 - Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Gewichtsverlust
 - Haarausfall
 - Hand-Fuß-Syndrom
 - Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure)
 - Hypertonie
 - Nausea
 - Obstipation
 - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
 - Rash
 - Schilddrüsenüberfunktion
 - Schilddrüsenunterfunktion
 - Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1.
 - Verminderter Appetit

SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 werden als gleichwertig mit schwerwiegenden Symptomen bewertet. Die Auswahl der besonderen UE erfolgt in erster Linie auf Basis indikationsspezifischer UE sowie im Zusammenhang mit der Anwendung von Axitinib bzw. Sorafenib bekannten UE (6, 7). Zusätzlich werden unter diesem Punkt auch UE dargestellt, die besonders häufig (bei ≥ 20 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) in den dargestellten Studien auftraten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

In dem Fall, dass Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität) sind, ist eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Durchführung dieser Analysen wird die Statistik-Software R, Version 3.3.1 mit dem Paket Meta, Version 4.4-1 verwendet (35, 36).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des RR, des OR und der Absolute Risk Difference (ARD) mit der Methode nach Mantel-Haenszel zusammengefasst. Für HR kommt die Methode der inversen Varianz zur Anwendung. Die dafür nötigen Standardfehler der Effektschätzer liegen für Studien von Pfizer vor. Liegen keine Standardfehler für die Effektschätzer vor, so werden diese, sofern verfügbar, aus den Konfidenzintervallen berechnet. In Abhängigkeit von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Studien werden Meta-Analysen mit festen oder zufälligen Effekten verwendet. Werden 5 oder mehr Studien gefunden, so wird ein Modell mit zufälligen Effekten angewendet. Da die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als 5) an ihre Grenzen stößt, wird bei hinreichend homogenen Studien eine Meta-Analyse mit festen Effekten angewendet (37). Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I²-Statistik. Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die I²-Statistik werden die in den IQWiG-Methoden beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität ($\geq 60\%$ indiziert substanzielle Heterogenität, $\geq 90\%$ erhebliche Heterogenität) herangezogen (11). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Bei mittelmäßiger bzw. substanzieller Heterogenität ($I^2 \geq 40$ und $< 90\%$) mit $p > 0,2$ und gleichgerichteten Effekten wird eine moderate Datenlage beschrieben und ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Auch bei erheblicher Heterogenität und $p \leq 0,2$ werden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch diskutiert und gegebenenfalls der Zusatznutzen auf Basis der einzelnen Studien abgeleitet (qualitative Evidenzsynthese).

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.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS):

Es werden neben den stratifizierten auch die unstratifizierten Analysen als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für unerwünschte Ereignisse:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern und damit auch unterschiedlichen Beobachtungsdauern werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen werden die naiven Raten sowie das RR, das Odds Ratio (OR) und die ARD dargestellt. Zur Berechnung dieser Effektschätzer wird in dem Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis vorliegt, eine Nullzellenkorrektur vorgenommen, d. h. auf jedes Feld der Vierfeldertafel wird 0,5 addiert.

Zusätzlich wird für die Betrachtung der UE neben dem OS-Datenschnitt (11/2011) auch der PFS-Datenschnitt (08/2010) der Studie AXIS als Sensitivitätsanalyse betrachtet.

Des Weiteren werden ergänzend zu den UE von Interesse auch die schweren UE von Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Merkmale:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien, andere)
- ECOG Performance Status (0, 1)
- MSKCC-Risikogruppe (gut, mittelmäßig, schlecht)

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert (11), werden mögliche Effektmodifikatoren entweder über einen entsprechenden Interaktionsterm im Cox-Proportional-Hazard-Modell oder mittels Q-Test im Rahmen einer Meta-Analyse identifiziert (Abschnitt 4.2.5.3). Sind gleiche Kategorisierungen der Subgruppen in mehr als einer Studie verfügbar, so werden die Effektschätzer zunächst innerhalb der jeweiligen Subgruppe über die Studien hinweg meta-analytisch zusammengefasst und dann im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse auf Heterogenität überprüft. Angewandt wird auch hier der Q-Test. Liegt dessen p-Wert unter 0,05, wird dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Hinweise auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest $< 0,2$) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Zusätzlich werden der Vollständigkeit halber jeweils die p-Werte der Interaktionstests der einzelnen Studien dargestellt. Ergeben sich hierzu p-Werte $< 0,2$, werden die Subgruppenergebnisse

tabellarisch dargestellt. Aussagen zur Interpretation von Effektmodifikationen werden anhand der Meta-Analyse getroffen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird für jede Fragestellung die beste verfügbare Evidenz dargestellt. Liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, so wird nach Studien mit möglichen Brückenkomparatoren gesucht, damit ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Liegen auch keine Studien mit einem Brückenkomparator vor, wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich herangezogen. Hierbei werden die Ergebnisse der Studien, die über einen Axitinib-Arm verfügen mit den Ergebnissen der Studien, die über einen Behandlungsarm der zVT verfügen, deskriptiv gegenüber gestellt. Aufgrund der fehlenden Adjustierung und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials werden keine Effektschätzer berechnet. Bei diesem Vergleich ist von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für die betrachteten Populationen wird gemäß IQWiG-Methodik vorgegangen: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind“ (11).

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)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer 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	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A4061032 (AXIS)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Studienbeginn: September 2008 Studienende: Februar 2016	Axitinib Sorafenib
A4061051/2L	Nein	Ja	Laufend	Studienbeginn: August 2009 geplantes Studienende: Februar 2017	Axitinib Sorafenib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 enthält alle von Pfizer durchgeführten laufenden und abgeschlossenen randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib im beschriebenen Anwendungsgebiet. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 01.02.2017 ab.

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.

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
Keine	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Um direkt vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib im Vergleich zu zVT (Sorafenib bzw. Nivolumab) zu identifizieren, wurde am 11.01.2017 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Da der G-BA je nach Vorbehandlung unterschiedliche zVT vergeben hat, wurden die Selektionskriterien entsprechend angepasst und die Suche doppelt selektiert. Als zVT wurde für die Zytokin-Population nach Sorafenib gesucht und für die Sunitinib-Population nach Nivolumab.

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Sorafenib (Zytokin-Population)

Die insgesamt 1.635 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten entsprechend der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) zunächst anhand des Abstracts beurteilt. Anschließend wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext betrachtet und ebenfalls anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert.

Es konnten zwei randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert werden, in denen Axitinib mit Sorafenib verglichen wird:

- Studie A4061032 (AXIS) (38-45)
- Studie A4061051/2L (46)

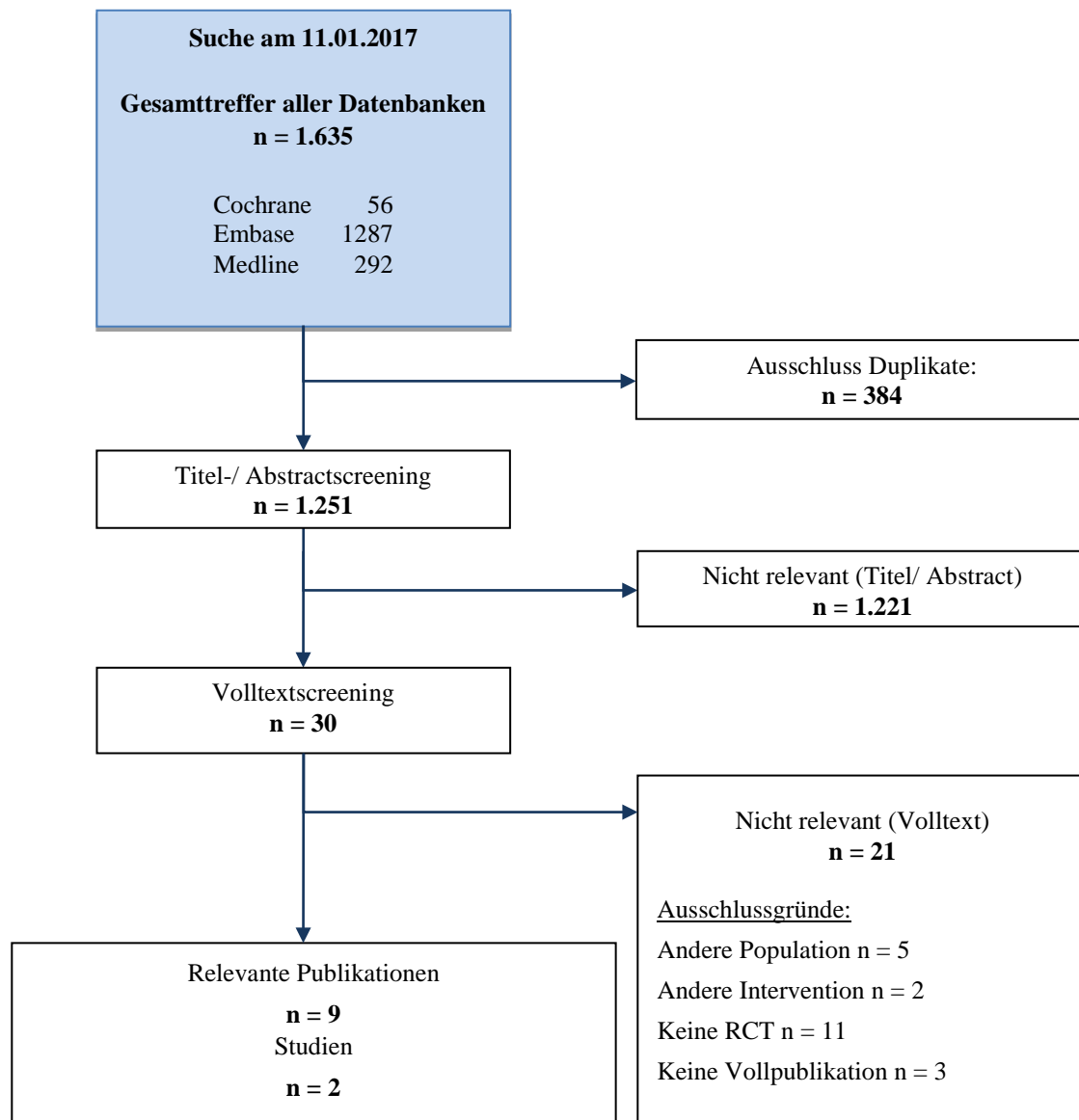


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für direkte Vergleiche (Zytokin-Population)

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Nivolumab (Sunitinib-Population)

Insgesamt 1.635 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach den präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) zunächst anhand des Abstracts beurteilt. Anschließend wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext beschafft und ebenfalls anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert.

Die Literaturrecherche nach RCT zwischen Axitinib und Nivolumab für die Sunitinib-Population ergab keine Treffer. Demnach konnte keine Studie identifiziert werden, in der Axitinib mit Nivolumab direkt verglichen wird.

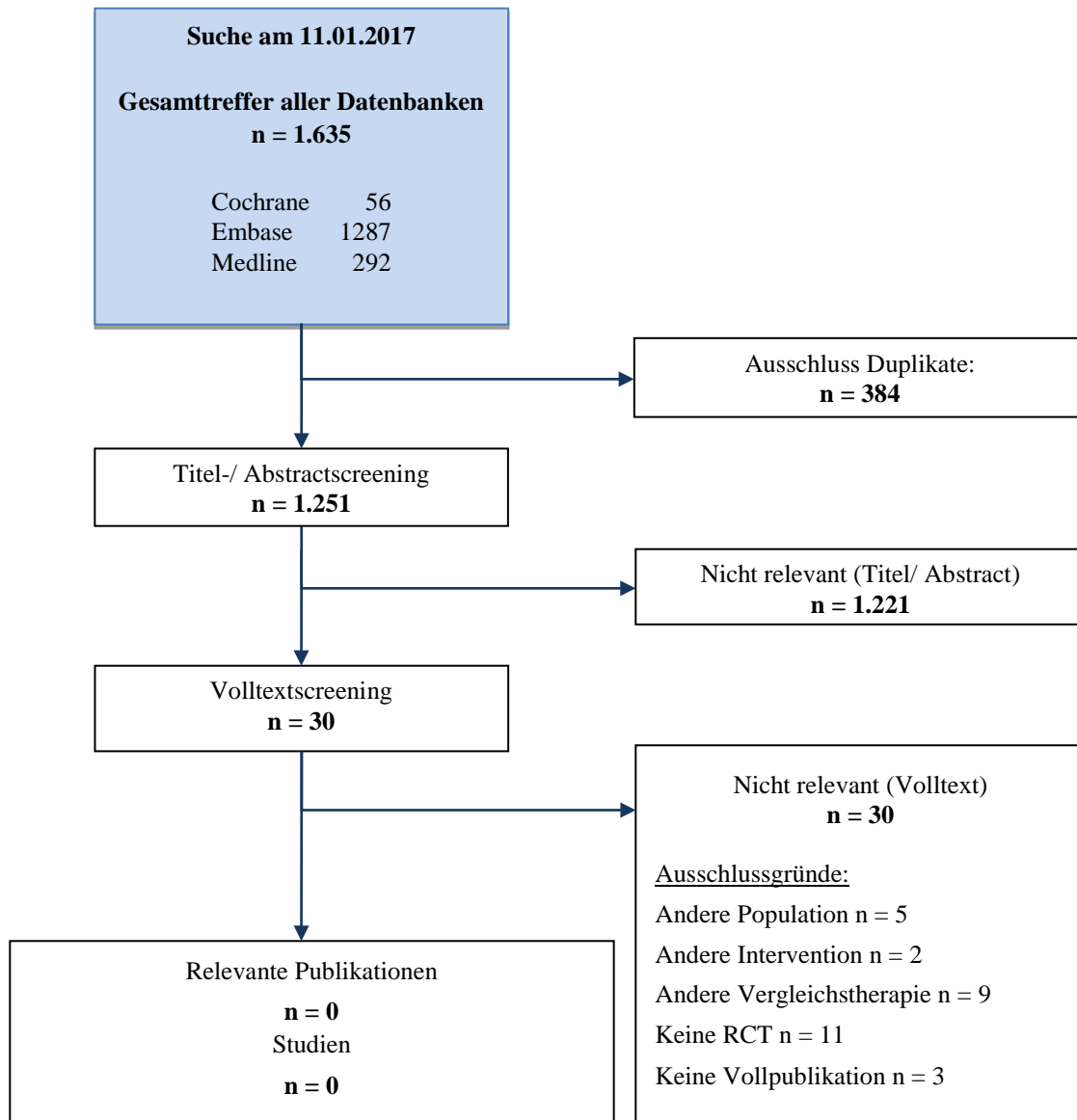


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für direkte Vergleiche (Sunitinib-Population)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-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.]

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

Studienregistersuche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Sorafenib (Zytokin-Population)

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AXIS (A4061032)	<u>NCT00678392:</u> ClinicalTrials.gov (47) ICTRP (48) <u>EUCTR2008-001451-21:</u> EU-CTR (49) Pharmnet.Bund (50)	Ja	Ja	Abgeschlossen
A4061051/2L	<u>NCT00920816:</u> ClinicalTrials.gov (51) ICTRP (52) <u>EUCTR2010-018585-23:</u> EU-CTR (53)	Ja	Ja	Laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

In der Studienregistersuche konnten zwei relevante Studien mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib für die Zytokin-Population identifiziert werden, die sich für einen direkten Vergleich eignen.

Studienregistersuche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Nivolumab (Sunitinib-Population)

Für die Sunitinib-Population konnten in der Studienregistersuche für Axitinib im Vergleich zu Nivolumab keine geeigneten Studien identifiziert werden.

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

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 12.01.2017 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AXIS (A4061032)	Ja	Ja	Nein	Ja (54)	Ja (47-50)	Ja (38-45)
A4061051/2L	Nein	Ja	Nein	Ja (55)	Ja (51-53)	Ja (46)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Insgesamt konnten in der systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für die Zytokin-Population zwei Studien (Studie AXIS und Studie A4061051/2L) identifiziert werden, die sich für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib und der zVT Sorafenib eignen. Die Studie A4061051 schloss sowohl Patienten in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie („2L“) ein. Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Zweitlinienteil relevant ist, wird nur dieser betrachtet. In beide Studien konnten Patienten mit verschiedenen Erstlinientherapien eingeschlossen werden. Ergebnisse für Patienten der Zielpopulation, die in der Erstlinie Zytokine erhalten haben (Zytokin-Population), liegen als Zusatzauswertungen vor. Diese Studien werden in den nachfolgenden Abschnitten von 4.3.1 zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Zytokin-Population herangezogen.

Für die Sunitinib-Population konnte jedoch keine geeignete Studie identifiziert werden, in der das zu bewertende Arzneimittel Axitinib und die zVT Nivolumab direkt verglichen wurde. Aus diesem Grund wurden die Selektionskriterien angepasst und Recherchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Suche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AXIS (A4061032)	RCT, offen, parallel, international, Phase-III	Erwachsene Patienten mit mRCC Zweitlinientherapie (nach vorangegangener Behandlung mit Zytokinen, Sunitinib, Bevacizumab oder Temsirolimus)	Behandlung mit Axitinib (n = 361) Davon nach Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> • Zytokinen (n = 126) • Sunitinib (n = 194) • Bevacizumab+ IFN-α (n = 29) • Temsirolimus (n = 12) Behandlung mit Sorafenib (n = 362) Davon nach Vorbehandlung mit <ul style="list-style-type: none"> • Zytokinen (n = 125) • Sunitinib (n = 195) • Bevacizumab+ IFN-α (n = 30) • Temsirolimus (n = 12) 	Screening bis zu 14 Tage Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Tod, Unverträglichkeit, Krankheitsprogression, Protokollverletzung, Schwangerschaft, Abbruch auf Wunsch des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung, Studienende Nachbeobachtung mindestens 3 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 09/2008–02/2016 Data-cut-off: 31.08.2010 für PFS, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE 01.11.2011 für OS und UE	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS, Symptomatik (EQ-5D, FKSI-DRS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15), UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
A4061051/2L ^a	RCT, offen, parallel, asiatisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit mRCC Zweitlinientherapie (nach vorangegangener Behandlung mit Zytokinen oder Sunitinib ^a)	Behandlung mit Axitinib (n = 135) Davon nach Vorbehandlung mit <ul style="list-style-type: none"> • Zytokinen (n = 68) • Sunitinib (n = 67) Behandlung mit Sorafenib (n = 69) Davon nach Vorbehandlung mit <ul style="list-style-type: none"> • Zytokinen (n = 35) • Sunitinib (n = 34) 	Screening bis zu 14 Tage Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Tod, Unverträglichkeit, Krankheits- progression, Protokollverletzung, Schwangerschaft, Abbruch auf Wunsch des Patienten, Rückzug der Einverständnis- erklärung, Studienende Nachbeobachtung mindestens 3 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	China, Indien, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Ukraine, USA 08/2009–laufend Data-cut-off: 31.10.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS, Symptomatik (EQ- 5D, FKSI-DRS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15), UE
<p>a: Die Studie A4061051 besteht aus einem Studienteil, der Axitinib in der Erstlinienanwendung betrachtet, und dem Zweitlinienteil (2L). Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Zweitlinienteil relevant ist, wird nur dieser betrachtet, daher die Bezeichnung der Studie mit A4061051/2L.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Group Self-Report Questionnaire, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, IFN-α: Interferon-alpha, mRCC: metastasiertes Nierenzellkarzinom, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib	Sorafenib	Behandlungscharakteristika
AXIS (A4061032)	5 mg 2 x täglich oral zu den Mahlzeiten Dosisanpassung nach patientenindividueller Verträglichkeit	400 mg 2 x täglich oral nüchtern Dosisanpassung/ Unterbrechung nach patientenindividueller Verträglichkeit	Begleitmedikation: Keine Chemotherapie, keine anderen experimentellen Krebstherapien., Palliative Radiotherapie: zur Schmerzkontrolle und nur an Knochen- lokalisationen, die bei Studienbeginn bereits von Metastasen befallen waren. Folgetherapie und Nachbeobachtung: Nach Abschluss der Studientherapie wurden keine weiteren Vorgaben bzgl. der Folgetherapie gemacht. Die Folgetherapie wird jedoch im Rahmen der Nachbeobachtungzeit dokumentiert.
A4061051/2L	5 mg 2 x täglich oral zu den Mahlzeiten Dosisanpassung nach patientenindividueller Verträglichkeit	400 mg 2 x täglich oral nüchtern Dosisanpassung/ Unterbrechung nach patientenindividueller Verträglichkeit	Begleitmedikation: Keine Chemotherapie, keine anderen experimentellen Krebstherapien. Palliative Radiotherapie: zur Schmerzkontrolle und nur an Knochen- lokalisationen, die bei Studienbeginn bereits von Metastasen befallen waren. Folgetherapie und Nachbeobachtung: Nach Abschluss der Studientherapie wurden keine weiteren Vorgaben bzgl. der Folgetherapie gemacht. Die Folgetherapie wird jedoch im Rahmen der Nachbeobachtungzeit dokumentiert.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulationen (Zytokin-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median [Range]	Alter (Jahre) <65 / ≥65 n (%)	Geschlecht w / m n (%)	Ethnie weiß / nicht weiß n (%)
AXIS					
Axitinib	126	60,5 [20; 82]	88 (69,8) / 38 (30,2)	31 (24,6) / 95 (75,4)	82 (65,1) / 44 (34,9)
Sorafenib	125	60 [35; 79]	85 (68,0) / 40 (32,0)	38 (30,4) / 87 (69,6)	81 (64,8) / 44 (35,2)
A4061051/2L					
Axitinib	68	57 [18; 91]	53 (77,9) / 15 (22,1)	28 (41,2) / 40 (58,8)	1 (1,5) / 67 (98,5)
Sorafenib	35	57 [37; 82]	26 (74,3) / 9 (25,7)	10 (28,6) / 25 (71,4)	0 / 35 (100)
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.0.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.0.1) (56, 57) m: männlich, w: weiblich					

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulationen (Zytokin-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region Nordamerika / Europa / Asien / andere n (%)	ECOG-PS ^a 0 / 1 n (%)	MSKCC-Risikogruppe ^b günstig / intermediär / ungünstig / liegt nicht vor n (%)
AXIS				
Axitinib	126	19 (15,1) / 62 (49,2) / 42 (33,3) / 3 (2,4)	76 (60,3) / 50 (39,7)	52 (41,3) / 38 (30,2) / 35 (27,8) / 1 (0,8)
Sorafenib	125	19 (15,2) / 60 (48,0) / 41 (32,8) / 5 (4,0)	76 (60,8) / 49 (39,2)	50 (40,0) / 37 (29,6) / 31 (24,8) / 7 (5,6)

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

Studie Gruppe	N	Region Nordamerika / Europa / Asien / andere n (%)	ECOG-PS ^a 0 / 1 n (%)	MSKCC-Risikogruppe ^b günstig / intermediär / ungünstig / liegt nicht vor n (%)
A4061051/2L				
Axitinib	68	1 (1,5) / 0 / 67 (98,5) / 0	39 (57,4) / 29 (42,6)	27 (39,7) / 25 (36,8) / 16 (23,5) / 0
Sorafenib	35	0 / 0 / 35 (100) / 0	20 (57,1) / 15 (42,9)	11 (31,4) / 15 (42,9) / 9 (25,7) / 0
<p>Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.0.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.0.1) (56, 57)</p> <p>a: Gemäß Erhebung bei Randomisierung</p> <p>b: Die Einteilung der MSKCC-Risikogruppe erfolgt in 3 Kategorien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) (58). Zur Einschätzung des Risikos werden folgende prognostisch relevante Kriterien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes • Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl) • Karnofsky-Index < 80 %. Der Karnofsky-Index wurde in den Studien nicht erhoben. Verwendet wird daher die folgende Umrechnung des ECOG-PS in den Karnofsky-Index: ECOG-PS 0 entspricht einem Karnofsky-Index von ≥ 80 %, ECOG-PS 1 entspricht einem Karnofsky-Index von < 80 % <p>Trifft keines der obengenannten Kriterien zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „günstig“. Treffen ein oder zwei Risikofaktoren zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „intermediär“. Bei drei oder mehr zutreffenden Risikofaktoren ist die MSKCC-Risikogruppe „ungünstig“.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

AXIS

Die Studie AXIS ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib. Die Patientenpopulation besteht aus Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Erstlinientherapie mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe: Sunitinib, Bevacizumab + IFN-alpha, Temsirolimus oder Zytokin(e).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. In den Behandlungsarm mit Axitinib wurden insgesamt 361 Patienten randomisiert, in den Behandlungsarm mit Sorafenib 362 Patienten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Performance Status und vorangegangener Therapie. Die Studie besteht aus einer bis zu 14-tägigen Screeningphase, einer Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase.

Die Behandlung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Einnahmemodalitäten offen. Axitinib wurde 2 x täglich oral zu den Mahlzeiten eingenommen, mit einer Einzeldosis von 5 mg, die je nach patientenindividueller Verträglichkeit angepasst werden konnte. Sorafenib wurde 2 x täglich oral nüchtern eingenommen. Die Einzeldosis betrug 400 mg und wurde nach patientenindividueller Verträglichkeit angepasst oder unterbrochen.

Primärer Endpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren das OS, die objektive Ansprechrate, die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Axitinib sowie die Dauer des Ansprechens in jedem Behandlungsarm. Des Weiteren sollten die nierenkrebspezifischen Symptome und der Gesundheitsstatus der Patienten anhand von zwei Fragebögen untersucht werden. Die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt erfolgte unter der Annahme, dass unter Behandlung mit Sorafenib das mediane PFS 5 Monate und unter der Behandlung mit Axitinib 7 Monate beträgt. Die Verlängerung des PFS um 2 Monate wird als klinisch signifikante Verlängerung des PFS betrachtet. Eine Anzahl von 409 Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod) genügt, um mit 90 % Power und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 mit einem Log-Rank-Test die angenommene Überlegenheit der Behandlung mit Axitinib zu zeigen. Da angenommen wurde, dass der Einschluss in die Studie nicht gleichmäßig verläuft, sollten 540 Patienten eingeschlossen werden. Nachdem sich gezeigt hatte, dass die Abbruchrate unterschätzt worden war, wurde das Protokoll insofern ergänzt, dass 650 Patienten eingeschlossen werden sollten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Axitinib gegenüber Sorafenib sind an dieser Stelle aufgrund der Zulassung von Axitinib und der vom G-BA festgelegten zVT nur diejenigen Patienten relevant, die eine vorangegangene Erstlinientherapie mit einem Zytokin erhalten

haben (Zytokin-Population). Dies sind in der Studie AXIS 126 Patienten im Axitinib-Arm und 125 Patienten im Sorafenib-Arm.

A4061051/2L

Die Studie A4061051 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie („2L“). Da für das vorliegende Dossier ausschließlich der Zweitlinienteil relevant ist, wird nur dieser betrachtet, daher die Bezeichnung der Studie mit A4061051/2L. Die Patientenpopulation in der Zweitlinie besteht aus Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Erstlinientherapie mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe: Sunitinib, Bevacizumab + IFN-alpha, Temsirolimus oder Zytokin(e).

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. In den Behandlungsarm mit Axitinib wurden insgesamt 135 Patienten randomisiert, in den Behandlungsarm mit Sorafenib 69 Patienten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Performance Status und vorangegangener Therapie. Die Studie besteht aus einer bis zu 14-tägigen Screeningphase, einer Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase.

Die Behandlung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Einnahmemodalitäten offen. Axitinib wurde 2 x täglich oral zu den Mahlzeiten eingenommen, mit einer Einzeldosis von 5 mg, die je nach patientenindividueller Verträglichkeit angepasst werden konnte. Sorafenib wurde 2 x täglich oral nüchtern eingenommen. Die Einzeldosis betrug 400 mg und wurde nach patientenindividueller Verträglichkeit angepasst oder unterbrochen.

Primärer Endpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren das OS, die objektive Ansprechrate, die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Axitinib sowie die Dauer des Ansprechens in jedem Behandlungsarm. Desweiteren sollten die nierenkrebspezifischen Symptome und der Gesundheitsstatus der Patienten anhand von zwei Fragebögen untersucht werden. Studienziel war die Schätzung des Behandlungseffekts von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib, eine Fallzahlplanung um statistische Hypothesen zu testen, erfolgte nicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Axitinib gegenüber Sorafenib sind an dieser Stelle aufgrund der Zulassung von Axitinib und der vom G-BA festgelegten zVT nur diejenigen Patienten relevant, die eine vorangegangene Erstlinientherapie mit einem Zytokin erhalten haben (Zytokin-Population). Dies sind in der Studie A4061051/2L 68 Patienten im Axitinib-Arm und 35 Patienten im Sorafenib-Arm.

Studienpopulation

Für das vorliegenden Dossier sind folgende Patientenpopulationen relevant:

- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population)

- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population)

Für die erste Patientenpopulation wurde Sorafenib als zVT festgelegt, sodass im Folgenden für diese Teilpopulation ein direkter Vergleich möglich ist. Die Beschreibung der Baselinecharakteristika erfolgt für die relevante Population der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin.

In der Studie AXIS ist das mediane Alter der Patienten im Behandlungsarm mit Axitinib 60,5 Jahre, im Sorafenib-Arm 60 Jahre. Etwa zwei Drittel der Patienten beider Behandlungsarme der Studie AXIS sind jünger als 65 Jahre. Das mediane Alter der Patienten ist in der Studie A4061051/2L mit 57 Jahren etwas niedriger. In der Studie A4061051/2L sind jeweils etwa drei Viertel der Patienten jünger als 65 Jahre.

In der Studie AXIS ist der überwiegende Teil der Patienten männlich (75 % im Axitinib-Arm, 70 % im Sorafenib-Arm). In der Studie A4061051/2L ist ebenfalls der überwiegende Teil der Patienten männlich (59 % im Axitinib-Arm, 71 % im Sorafenib-Arm).

Die Ethnie der Patienten der Studie AXIS ist zum überwiegenden Teil weiß (in beiden Behandlungsarmen 65 %). Die Studie A4061051/2L wurde hauptsächlich in Asien durchgeführt, es wurden im Wesentlichen asiatische Patienten eingeschlossen.

Die Region, aus der die Patienten der Studie AXIS stammen, ist bei etwa der Hälfte der Patienten Europa (49 % im Axitinib-Arm, 48 % im Sorafenib-Arm). Aus Nordamerika stammen jeweils 15 % der Patienten, aus Asien jeweils 33 % der Patienten. Die Studie A4061051/2L wurde überwiegend in Asien durchgeführt, lediglich ein Patient stammt aus Nordamerika.

Der ECOG-Performance Status (ECOG-PS) der Patienten der Studie AXIS ist in beiden Behandlungsarmen bei etwa 60 % der Patienten 0, die anderen Patienten haben einen ECOG-PS von 1. In der Studie A4061051/2L hatten in beiden Behandlungsarmen 57 % der Patienten einen ECOG-PS von 0, die anderen Patienten haben einen ECOG-PS von 1.

Die MSKCC-Risikogruppe „günstig“ weisen etwa 40 % der Patienten der Studie AXIS auf (41 % im Axitinib-Arm, 40 % im Sorafenib-Arm), die Risikogruppe „intermediär“ weisen jeweils 30 % der Patienten auf, die Risikogruppe „ungünstig“ weisen jeweils etwa ein Viertel der Patienten auf (28 % im Axitinib-Arm, 25 % im Sorafenib-Arm). In der Studie A4061051/2L weist etwa ein Drittel der Patienten die MSKCC-Risikogruppe „günstig“ auf (40 % im Axitinib-Arm, 31 % im Sorafenib-Arm). Die Risikogruppe „intermediär“ weisen 37 % Patienten im Axitinib-Arm und 43 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Die Risikogruppe „ungünstig“ weist jeweils ein Viertel der Patienten auf (24 % im Axitinib-Arm, 26 % im Sorafenib-Arm).

Deutliche Abweichungen zwischen den Studienpopulationen der Studien AXIS und A4061051/2L bestehen bezüglich der Ethnie und Region, da die Studie AXIS international

und die Studie A4061051/2L im Wesentlichen in Asien durchgeführt wurde. Das Alter der Patienten der Studie AXIS ist im Median etwas höher als in der Studie A4061051/2L. Bezüglich der Merkmale Geschlecht, ECOG-PS und MSKCC-Risikogruppe bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Populationen vergleichbar sind und die Durchführung einer Meta-Analyse somit möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden:

Die Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib erfolgte für beide Wirkstoffe gemäß den Anforderungen der deutschen Fachinformationen (Dosierung, Dosisanpassungen/ Unterbrechung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit) und in der vorgesehenen Zielgruppe. Axitinib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (6). Sorafenib ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, bei denen eine vorherige Zytokintherapie (IFN-alpha- oder IL-2-basierte Therapie) versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind (7).

Das mediane Erkrankungsalter der in den Studien eingeschlossenen Patienten ist mit 60 Jahren (Studie AXIS) bzw. 57 Jahren (Studie A4061051/2L) etwas geringer als das vom Robert Koch-Institut (RKI) berichtete mediane Erkrankungsalter bei Nierenkrebs, welches bei Männern bei 60 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren liegt (59). Jedoch deuten die Subgruppenanalysen nach Alter nicht auf relevante Effektmodifikationen hin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse ausgegangen werden kann.

In der Studie AXIS ist der überwiegende Teil der Patienten männlich (75 % im Axitinib-Arm, 70 % im Sorafenib-Arm). In der Studie A4061051/2L ist ebenfalls der überwiegende Teil der Patienten männlich (59 % im Axitinib-Arm, 71 % im Sorafenib-Arm). Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich im klinischen Alltag in Deutschland, sodass von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse ausgegangen werden kann: Für das Jahr 2012 berichtet das RKI von einem Anteil der Männer an der Zahl der Neuerkrankungen von 63,2 % und an der 5-Jahres-Prävalenz von etwa 62 % (59).

Für die weiteren Patientencharakteristika der dargestellten Studien (Region, Ethnie, ECOG-PS, MSKCC-Risikogruppe) zeigten sich in den durchgeführten Subgruppenanalysen ebenfalls keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, sodass auch hier grundsätzlich von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Das fortgeschrittene RCC entspricht weitestgehend dem Stadium IV der Union for International Cancer Control (UICC)-Einteilung und bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht oder nicht vollständig resezierbaren Primärtumor (22, 60). In die

beiden Studien AXIS und A4061051/2L wurden Patienten mit metastasiertem RCC (Lymphknotenbefall und/ oder Fernmetastasierung) eingeschlossen. Die Studienpopulationen entsprechen also klinisch dem fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen und/ oder metastasierten) RCC und damit sowohl der im Nutzendossier betrachteten Population als auch der Population der Zulassung laut Fachinformation.

Die Bedingungen, unter denen die Studienteilnehmer die Behandlung laut Protokoll abbrechen konnten, entsprechen der klinischen Versorgungsrealität: Ein Studienabbruch erfolgte u. a. bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit oder auf Wunsch des Patienten (siehe Tabelle 4-10).

Da die Studienpopulationen die vorgesehene Zielpopulation abdecken und gleichzeitig deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika erfüllen, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

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 4-14: 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			
AXIS (A4061032)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
A4061051/2L	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AXIS

Die Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis zu ihren Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG-PS bei Studienbeginn. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde dem Prüfarzt nach Eingabe von Erstlinientherapie und ECOG-PS des Patienten eine entsprechende Behandlungsgruppe mitgeteilt. Die Verdeckung der

Gruppenzugehörigkeit erfolgte durch die Verwendung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS).

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Eine Verblindung der Prüferärzte und Patienten bezüglich des gegebenen Wirkstoffes war aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsstrategien und des wirkstoffspezifischen Managements von eventuell auftretenden Nebenwirkungen nicht möglich.

Einer potenziellen Verzerrung wurde durch eine verblindete Bewertung von radiologischen Bildern zur Bestimmung von Tumorstatus und Tumorprogression und der Durchführung verschiedener geplanter Sensitivitätsanalysen entgegengewirkt, sodass das durch die Nicht-Verblindung der Prüferärzte entstehende Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch zu bewerten ist und aus diesem Grund nicht zu einem globalen hohen Verzerrungspotenzial der Gesamtstudie führt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der AXIS-Studie deshalb als niedrig eingestuft.

A4061051/2L

Die Patienten wurden in einem 2:1-Verhältnis zu ihren Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG-PS bei Studienbeginn. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte durch die Verwendung eines IVRS.

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Eine Verblindung der Prüferärzte und Patienten bezüglich des gegebenen Wirkstoffes war aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsstrategien und des wirkstoffspezifischen Managements von eventuell auftretenden Nebenwirkungen nicht möglich.

Einer potenziellen Verzerrung wurde durch eine verblindete Bewertung von radiologischen Bildern zur Bestimmung von Tumorstatus und Tumorprogression und der Durchführung verschiedener geplanter Sensitivitätsanalysen entgegengewirkt, sodass das durch die Nicht-Verblindung der Prüferärzte entstehende Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch zu bewerten ist und aus diesem Grund nicht zu einem globalen hohen Verzerrungspotenzial der Gesamtstudie führt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie A4061051/2L deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben (OS)	Progressions- freies Überleben (PFS)	Symptomatik	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse (UE)
			EQ-5D VAS FKSI-DRS	FKSI-15	
AXIS (A4061032)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
A4061051/2L	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Self-Report Questionnaire Visuelle Analogskala, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms

4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
AXIS (A4061032)	Das OS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Zensierungen erfolgen zum Zeitpunkt der Datenanalyse bei noch lebenden Patienten oder zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Patienten ohne weitere Erhebung des Überlebensstatus nach Baseline werden zur Baseline zensiert. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.
A4061051/2L	Das OS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Zensierungen erfolgen zum Zeitpunkt der Datenanalyse bei noch lebenden Patienten oder zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Patienten ohne weitere Erhebung des Überlebensstatus nach Baseline werden zur Baseline zensiert. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) 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
AXIS (A4061032)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
A4061051/2L	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AXIS

Die Analyse des OS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Axitinib an. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war der ECOG-PS zu Baseline. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich die Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Studie AXIS ist eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim OS um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie AXIS als niedrig eingestuft.

A4061051/2L

Die Analyse des OS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Axitinib an. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war der ECOG-PS zu Baseline. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich die Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Studie A4061051/2L ist eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie A4061051/2L als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
Gesamtüberleben, stratifizierte Analyse					
AXIS Full Analysis Set ^a	51/126 (40,5)	29,4 [24,5; NE]	57/125 (45,6)	27,8 [23,1; 34,5]	0,81 [0,55; 1,19]; 0,2867 ^c
A4061051/2L Full Analysis Set ^a	26/68 (38,2)	NE [15,9; NE]	11/35 (31,4)	NE [13,5; NE]	1,10 [0,54; 2,24]; 0,7846 ^c
Gesamtschätzer ^b	-	-	-	-	0,87 [0,62; 1,22]; 0,4196
Gesamtüberleben, unstratifizierte Analyse					
AXIS Full Analysis Set ^a	51/126 (40,5)	29,4 [24,5; NE]	57/125 (45,6)	27,8 [23,1; 34,5]	0,84 [0,58; 1,23]; 0,3689 ^d
A4061051/2L Full Analysis Set ^a	26/68 (38,2)	NE [15,9; NE]	11/35 (31,4)	NE [13,5; NE]	1,10 [0,54; 2,24]; 0,7873 ^d
Gesamtschätzer ^b	-	-	-	-	0,89 [0,64; 1,25]; 0,5065
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.2.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.2.1) (56, 57) Datenschnitt AXIS: 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011. a: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) b: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten) c: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS d: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht, SAP: statistischer Analyseplan					

Die Analyse des OS zeigt in keiner der beiden Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Axitinib und der Behandlung mit Sorafenib. Auch die

Sensitivitätsanalysen basierend auf den unstratifizierten Analysen ergeben ein konsistentes, nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

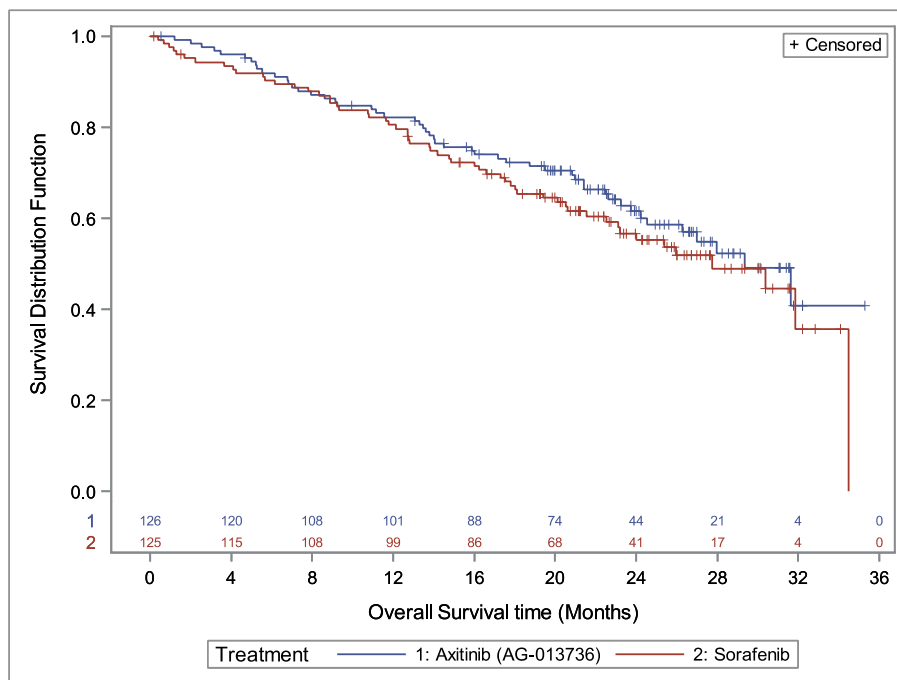


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

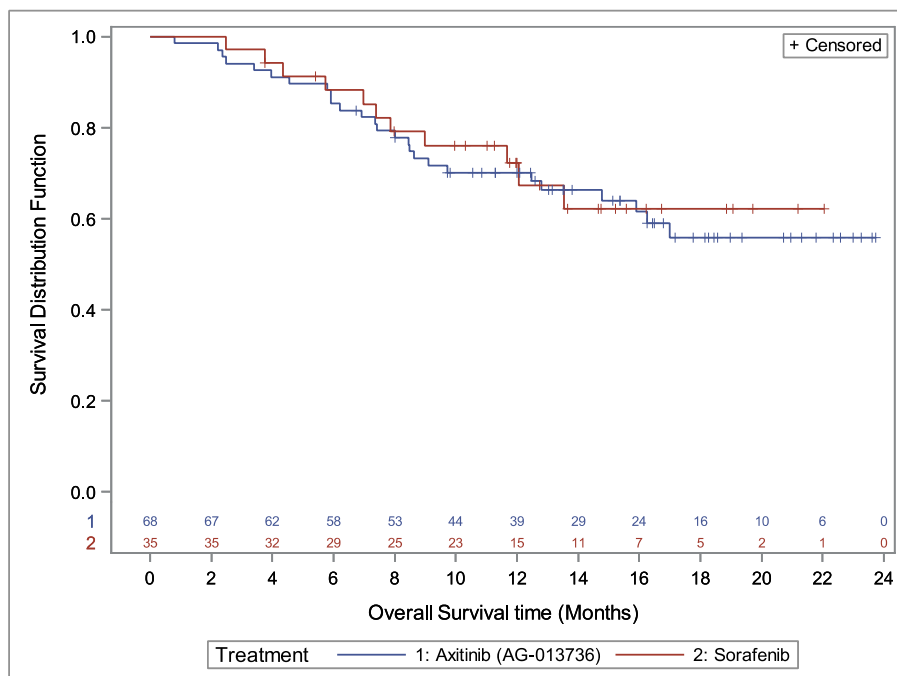


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

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

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts OS sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

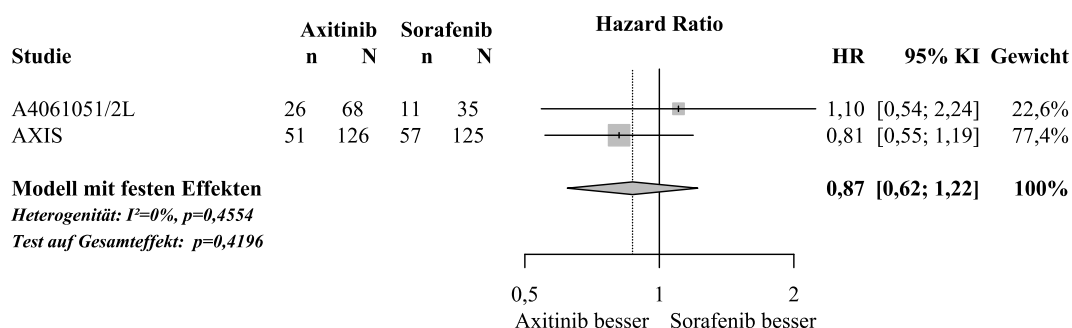


Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für OS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bei dem Endpunkt OS ergeben sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,4554$) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, decken sich die Charakteristika der Studienpopulationen grundsätzlich mit der Zielpopulation, sodass prinzipiell eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Für den Endpunkt OS kann aufgrund der objektiven Erhebung und eindeutigen Definition von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
AXIS (A4061032)	<p>Das PFS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression erhoben anhand der RECIST-Kriterien Version 1.0 (61) oder Tod durch jegliche Ursache. Zensierungen erfolgen jeweils zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bis zu der keine Krankheitsprogression stattgefunden hat, aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der Datenanalyse bei noch lebenden Patienten ohne Krankheitsprogression • Bei Patienten die mindestens eine post-Baseline Beurteilung der Krankheitsprogression haben und die Studienmedikation ohne Krankheitsprogression oder Tod beenden • Patienten mit Tumorprogression oder Tod, die zwei oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen ausgesetzt haben • Patienten, die vor Krankheitsprogression eine andere Anti-Tumor-Behandlung als die Studienmedikation erhalten haben <p>Patienten ohne Tumorbeurteilung zur Baseline werden zum Randomisierungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung während der Studie werden ebenfalls zur Baseline zensiert, falls sie nicht vor der ersten Tumorbeurteilung versterben.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
A4061051/ 2L	<p>Das PFS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression erhoben anhand der RECIST-Kriterien Version 1.0 (61) oder Tod durch jegliche Ursache. Zensierungen erfolgen jeweils zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, bis zu der keine Krankheitsprogression stattgefunden hat, aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der Datenanalyse bei noch lebenden Patienten ohne Krankheitsprogression • Bei Patienten die mindestens eine post-Baseline Beurteilung der Krankheitsprogression haben und die Studienmedikation ohne Krankheitsprogression oder Tod beenden • Patienten mit Tumorprogression oder Tod, die zwei oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen ausgesetzt haben • Patienten, die vor Krankheitsprogression eine andere Anti-Tumor-Behandlung als die Studienmedikation erhalten haben <p>Patienten ohne Tumorbeurteilung zur Baseline werden zum Randomisierungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung während der Studie werden zur Baseline zensiert, falls sie nicht vor der ersten Tumorbeurteilung versterben.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (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
AXIS (A4061032)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
A4061051/2L	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AXIS

Die Analyse des PFS bestand aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Axitinib an. Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war der ECOG-PS zu Baseline. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich die Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Studie AXIS ist eine offene Studie. Die primäre Analyse des PFS beruht jedoch auf der Beurteilung des Progressionsstatus durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (independent review committee [IRC]). Es wird daher davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial bezüglich des PFS hat. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie AXIS als niedrig eingestuft.

A4061051/2L

Die Analyse des PFS bestand aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Axitinib an. Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war der ECOG-PS zu Baseline. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich die Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Studie A4061051/2L ist eine offene Studie. Die primäre Analyse des PFS beruht jedoch auf der Beurteilung des Progressionsstatus durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (IRC). Es wird daher davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial bezüglich des PFS hat. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie A4061051/2L als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben, stratifizierte Analyse					
AXIS Full Analysis Set ^a	50/126 (39,7)	12,1 [10,1; 13,9]	69/125 (55,2)	6,5 [6,3; 8,3]	0,46 [0,32; 0,68]; < 0,0001 ^c
A4061051/2L Full Analysis Set ^a	42/68 (61,8)	10,1 [6,5; 12,0]	20/35 (57,1)	6,5 [4,8; 12,0]	0,86 [0,5; 1,47]; 0,5889 ^c
Gesamtschätzer ^b	-	-	-	-	0,57 [0,42; 0,77]; 0,0003
Progressionsfreies Überleben, unstratifizierte Analyse					
AXIS Full Analysis Set ^a	50/126 (39,7)	12,1 [10,1; 13,9]	69/125 (55,2)	6,5 [6,3; 8,3]	0,46 [0,32; 0,67]; < 0,0001 ^d
A4061051/2L Full Analysis Set ^a	42/68 (61,8)	10,1 [6,5; 12,0]	20/35 (57,1)	6,5 [4,8; 12,0]	0,9 [0,53; 1,53]; 0,7079 ^d
Gesamtschätzer ^b	-	-	-	-	0,58 [0,42; 0,78]; 0,0004
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.1.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.1.1) (56, 57) Datenschnitt AXIS: 31.08.2010, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011 a: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) b: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten) c: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS d: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, SAP: statistischer Analyseplan					

Die Analyse des PFS zeigt in beiden Studien eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Axitinib. Das mediane PFS ist unter der Behandlung mit Axitinib 4 bzw. 6 Monate länger als unter der Behandlung mit Sorafenib. In der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der stratifizierten Analyse ist 0,46 [0,32; 0,68], die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis.

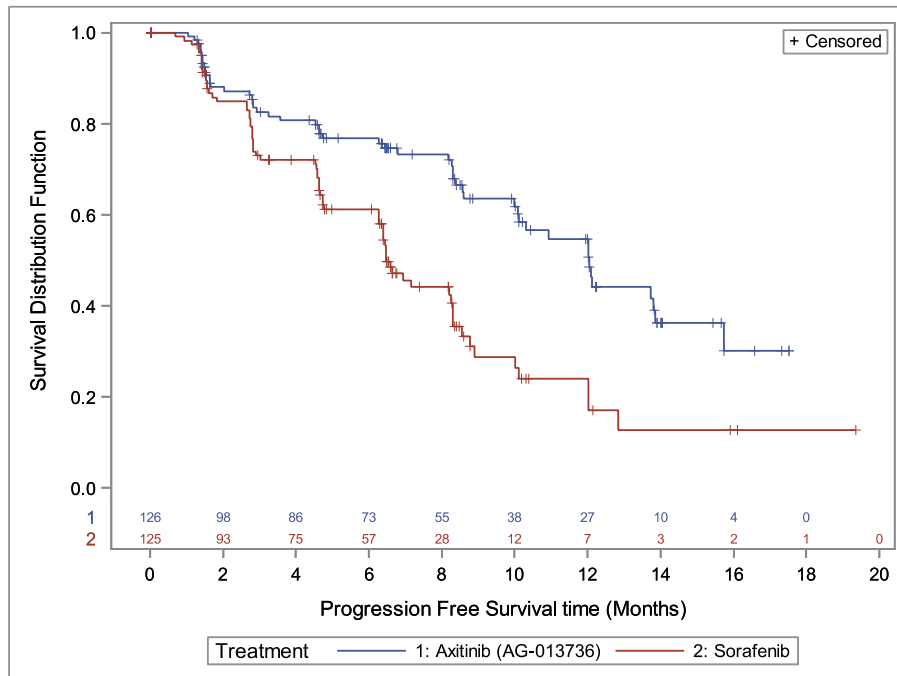


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

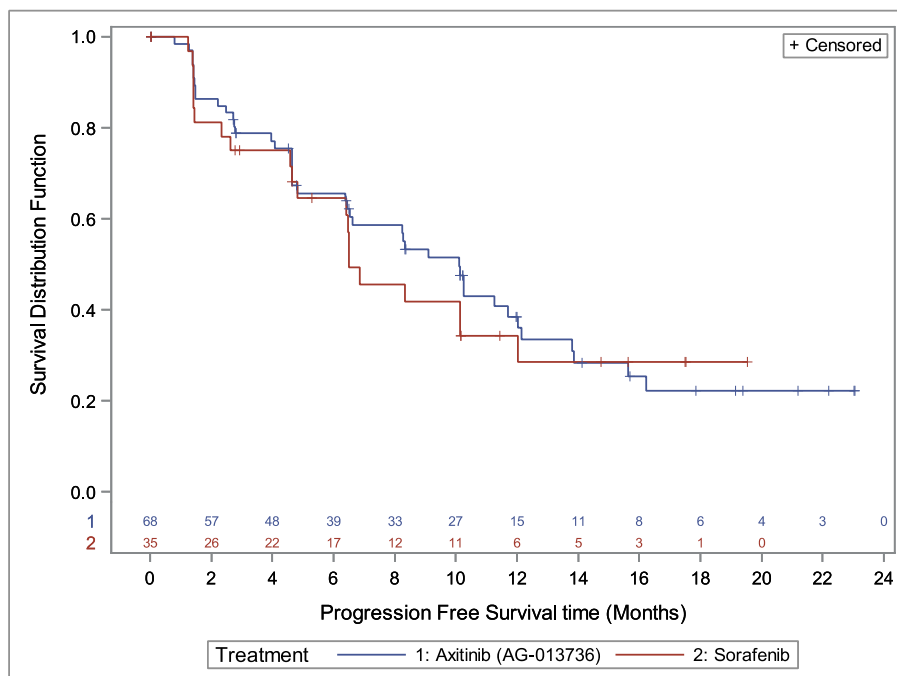


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

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

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts PFS sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

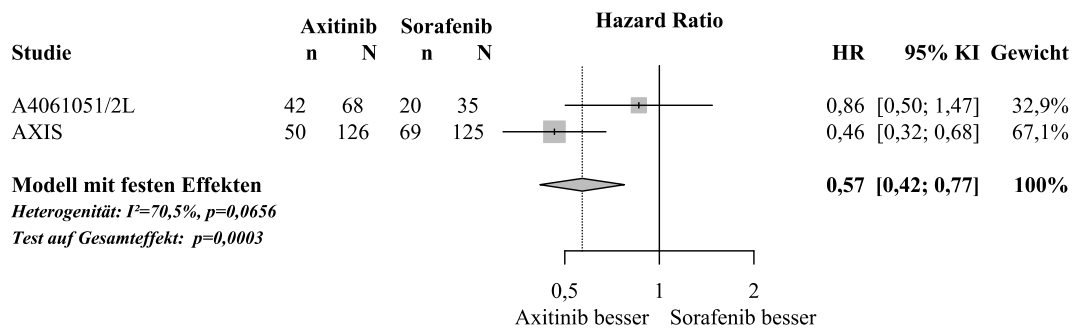


Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für PFS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bei dem Endpunkt PFS zeigt sich substanzielle Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 70,5\%$; $p = 0,0003$); eine Interpretation des Gesamtschätzers der Meta-Analyse ist daher nicht sinnvoll. Die Effektschätzer der Einzelstudien sind jeweils gleichgerichtet; in der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,50; 1,47]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, decken sich die Charakteristika der Studienpopulationen grundsätzlich mit der Zielpopulation, sodass prinzipiell eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte nach objektiven, standardisierten Kriterien, weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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

4.3.1.3.1.3 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
<p>AXIS (A4061032)</p>	<p><u>Anhand des EQ-5D VAS:</u> Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende mittels MMRM-Analyse). Die EQ-5D VAS wird für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p><u>Anhand des FKSI-DRS:</u> Die patientenberichtete Symptomatik wurde anhand des FKSI-DRS-Fragebogens erhoben. Er beinhaltet 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15-Fragebogens sind (Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber) (32). Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr. Der Fragebogen wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS definiert als einen Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; <p>Zensurierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben. Fragebögen gelten als beantwortet, wenn mindestens 50 % der Fragen (für den FKSI-DRS: mindestens 5 von 9 Fragen) beantwortet sind.</p>
<p>A4061051/2L</p>	<p><u>Anhand des EQ-5D VAS:</u> Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende mittels MMRM-Analyse). Die EQ-5D VAS wird für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p><u>Anhand des FKSI-DRS:</u> Die patientenberichtete Symptomatik wurde anhand des FKSI-DRS-Fragebogens erhoben. Er beinhaltet 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15-Fragebogens sind (Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber) (32). Für jede Frage hat der Patient</p>

<p>5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr.</p> <p>Der Fragebogen wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS definiert als einen Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; <p>Zensurierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung im erfahren haben.</p> <p>Fragebögen gelten als beantwortet, wenn mindestens 50 % der Fragen (für den FKSI-DRS: mindestens 5 von 9 Fragen) beantwortet sind.</p>
<p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Self-Report Questionnaire Visuelle Analogskala, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, MMRM: Mixed Model of Repeated Measures</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
AXIS (A4061032)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
A4061051/2L	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

AXIS

Die Studie AXIS ist eine offene Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Symptomatik nicht identifiziert werden.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des FKSI-DRS zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-24 dargestellt. Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik berechnet und entsprechend der Scoring Guideline (62) im Dossier dargestellt, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren. Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores auf *missing* gesetzt.

Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-DRS, Studie AXIS (Zytokin-Population)

Zeitpunkt	Axitinib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Sorafenib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	N=126 Patienten in der Studie n (%)		N=125 Patienten in der Studie n (%)	
Baseline	126 (100)	125 (99,2)	123 (98,4)	121 (98,4)
Zyklus 2 Tag 1	124 (98,4)	119 (96,0)	118 (94,4)	114 (96,6)
Zyklus 3 Tag 1	115 (91,3)	113 (98,3)	107 (85,6)	102 (95,3)
Zyklus 4 Tag 1	110 (87,3)	107 (97,3)	103 (82,4)	101 (98,1)
Zyklus 5 Tag 1	104 (82,5)	101 (97,1)	100 (80,0)	99 (99,0)
Zyklus 6 Tag 1	95 (75,4)	93 (97,9)	90 (72,0)	89 (98,9)
Zyklus 7 Tag 1	90 (71,4)	90 (100)	83 (66,4)	80 (96,4)
Zyklus 8 Tag 1	83 (65,9)	83 (100)	75 (60,0)	73 (97,3)
Zyklus 9 Tag 1	81 (64,3)	80 (98,8)	68 (54,4)	68 (100)
Zyklus 10 Tag 1	76 (60,3)	75 (98,7)	58 (46,4)	58 (100)
Zyklus 11 Tag 1	64 (50,8)	64 (100)	55 (44,0)	54 (98,2)
Zyklus 12 Tag 1	60 (47,6)	59 (98,3)	48 (38,4)	45 (93,8)
Zyklus 13 Tag 1	51 (40,5)	51 (100)	37 (29,6)	35 (94,6)
Zyklus 14 Tag 1	46 (36,5)	46 (100)	36 (28,8)	34 (94,4)
Zyklus 15 Tag 1	39 (31,0)	39 (100)	28 (22,4)	27 (96,4)
Zyklus 16 Tag 1	34 (27,0)	33 (97,1)	25 (20,0)	25 (100)
Zyklus 17 Tag 1	30 (23,8)	30 (100)	20 (16,0)	20 (100)
Zyklus 18 Tag 1	23 (18,3)	23 (100)	16 (12,8)	16 (100)
Zyklus 19 Tag 1	17 (13,5)	17 (100)	11 (8,8)	11 (100)
Zyklus 20 Tag 1	11 (8,7)	11 (100)	10 (8,0)	10 (100)
Zyklus 21 Tag 1	6 (4,8)	6 (100)	5 (4,0)	5 (100)
Zyklus 22 Tag 1	5 (4,0)	5 (100)	4 (3,2)	4 (100)
Zyklus 23 Tag 1	3 (2,4)	3 (100)	2 (1,6)	2 (100)
Zyklus 24 Tag 1	1 (0,8)	1 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 25 Tag 1	0	0	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	65 (51,6)	43 (66,2)	84 (67,2)	59 (70,2)
Follow Up	50 (39,7)	26 (52,0)	62 (49,6)	39 (62,9)
Quelle: Zusatzauswertungen der Studie AXIS (Tabelle 1032.3.2.1.1) (56)				
Datenschnitt AXIS: 31.08.2010				
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms				

Anhand Tabelle 4-24 wird ersichtlich, dass für den FKSI-DRS zu allen Behandlungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen von mehr als 93 % der Patienten mindestens eine Frage beantwortet wurde. Die Rücklaufquoten während der Behandlung entsprechen somit den Anforderungen von ≥ 70 %. Das Behandlungsende wurde von vielen Patienten noch nicht erreicht (kein Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch). In der Studie AXIS waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.08.2010) noch 67 Patienten (53,2 %) im Axitinib-Arm und 43 Patienten (34,4 %) im Sorafenib-Arm unter Behandlung oder befanden sich in der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit. Von den Patienten, die das Behandlungsende bereits erreicht haben, liegen von 66,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und von 70,2 % der Patienten im Vergleichsarm Patient-Reported Outcome (PRO) vor. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die ohne Progress versterben, keine Erhebung der PRO erfolgen kann, da das Behandlungsende mit dem Tod einhergeht. Dies war bei 3 Patienten im Axitinib-Arm und bei 4 Patienten im Sorafenib-Arm der Fall. Unter Berücksichtigung der Todesfälle ohne vorangegangenen Progress ist bei Behandlungsende die Anforderung an eine Rücklaufquote von ≥ 70 % nahezu erfüllt (69,4 % im Axitinib-Arm, 73,8 % im Sorafenib-Arm).

Bei Verwendung von Ereigniszeitanalysen werden relevante Unterschiede des gesamten Behandlungszeitraums bis zur letzten vorliegenden Erhebung des gesamten Behandlungszeitraums bis einschließlich Behandlungsende betrachtet. Das Fehlen der Erhebung am Behandlungsende sollte daher nur einen geringen Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt haben.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie AXIS wegen des offenen Designs als hoch eingestuft.

A4061051/2L

Die Studie A4061051/2L ist eine offene Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Symptomatik nicht identifiziert werden.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des FKSI-DRS zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-25 dargestellt. Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik berechnet und entsprechend der Scoring Guideline (62) im Dossier dargestellt, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren. Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores auf *missing* gesetzt.

Tabelle 4-25: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-DRS, Studie A4061051/2L (Zytokin-Population)

Zeitpunkt	Axitinib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Sorafenib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	N=68 Patienten in der Studie n (%)		N=35 Patienten in der Studie n (%)	
Baseline	68 (100)	68 (100)	35 (100)	35 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (97,1)	65 (98,5)	35 (100)	34 (97,1)
Zyklus 3 Tag 1	65 (95,6)	65 (100)	32 (91,4)	31 (96,9)
Zyklus 4 Tag 1	62 (91,2)	59 (95,2)	29 (82,9)	29 (100)
Zyklus 5 Tag 1	57 (83,8)	56 (98,2)	28 (80,0)	28 (100)
Zyklus 6 Tag 1	56 (82,4)	54 (96,4)	26 (74,3)	26 (100)
Zyklus 7 Tag 1	55 (80,9)	53 (96,4)	24 (68,6)	24 (100)
Zyklus 8 Tag 1	48 (70,6)	46 (95,8)	23 (65,7)	23 (100)
Zyklus 9 Tag 1	43 (63,2)	43 (100)	21 (60,0)	21 (100)
Zyklus 10 Tag 1	40 (58,8)	40 (100)	19 (54,3)	19 (100)
Zyklus 11 Tag 1	37 (54,4)	37 (100)	17 (48,6)	17 (100)
Zyklus 12 Tag 1	35 (51,5)	35 (100)	17 (48,6)	17 (100)
Zyklus 13 Tag 1	33 (48,5)	33 (100)	16 (45,7)	16 (100)
Zyklus 14 Tag 1	31 (45,6)	31 (100)	11 (31,4)	11 (100)
Zyklus 15 Tag 1	28 (41,2)	27 (96,4)	10 (28,6)	10 (100)
Zyklus 16 Tag 1	24 (35,3)	23 (95,8)	10 (28,6)	10 (100)
Zyklus 17 Tag 1	22 (32,4)	22 (100)	8 (22,9)	8 (100)
Zyklus 18 Tag 1	20 (29,4)	20 (100)	7 (20,0)	7 (100)
Zyklus 19 Tag 1	17 (25,0)	16 (94,1)	6 (17,1)	6 (100)
Zyklus 20 Tag 1	15 (22,1)	15 (100)	5 (14,3)	5 (100)
Zyklus 21 Tag 1	12 (17,6)	12 (100)	5 (14,3)	5 (100)
Zyklus 22 Tag 1	11 (16,2)	11 (100)	3 (8,6)	3 (100)
Zyklus 23 Tag 1	10 (14,7)	10 (100)	2 (5,7)	2 (100)
Zyklus 24 Tag 1	8 (11,8)	8 (100)	1 (2,9)	1 (100)
Zyklus 25 Tag 1	6 (8,8)	6 (100)	0	0
Zyklus 26 Tag 1	3 (4,4)	3 (100)	0	0
Behandlungsende	38 (55,9)	16 (42,1)	21 (60,0)	13 (61,9)
Follow Up	36 (52,9)	4 (11,1)	20 (57,1)	7 (35,0)
Quelle: Zusatzauswertungen der Studie A4061051/2L (Tabelle 1051.3.2.1.1) (57)				
Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011				
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms				

Anhand Tabelle 4-25 wird ersichtlich, dass für den FKSI-DRS zu allen Behandlungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen von mehr als 94 % der Patienten mindestens eine Frage beantwortet wurde. Die Rücklaufquoten entsprechen somit den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das Behandlungsende wurde von vielen Patienten noch nicht erreicht (kein Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch). In der Studie A4061051/2L waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.10.2011) noch 24 Patienten (35,3 %) im Axitinib-Arm und 12 Patienten (34,3 %) im Sorafenib-Arm unter Behandlung oder befanden sich in der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit. Von den Patienten, die das Behandlungsende bereits erreicht haben, liegen von 42,1 % der Patienten im Axitinib-Arm und von 61,9 % der Patienten im Vergleichsarm PRO vor. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die ohne Progress versterben keine Erhebung der PRO erfolgen kann, da das Behandlungsende mit dem Tod einhergeht. Dies war bei 5 Patienten im Axitinib-Arm der Fall. Auch mit Berücksichtigung der Todesfälle ohne vorangegangenen Progress ist bei Behandlungsende die Anforderung an eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ nicht erfüllt.

Bei Verwendung von Ereigniszeitanalysen werden relevante Unterschiede des gesamten Behandlungszeitraums bis zur letzten vorliegenden Erhebung des gesamten Behandlungszeitraums bis einschließlich Behandlungsende betrachtet. Das Fehlen der Erhebung am Behandlungsende sollte daher nur einen geringen Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt haben.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie A4061051/2L wegen des offenen Designs als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib N BL (SD) N Δ (SD)	Sorafenib N BL (SD) N Δ (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert^a
AXIS Full Analysis Set ^b	123 71,62 (17,84) 44 -5,41 (18,80)	122 71,68 (16,55) 59 -8,05 (21,77)	-1,86 [-5,20; 1,49] 0,2773
A4061051/2L Full Analysis Set ^b	68 83,85 (13,85) 16 -4,50 (11,73)	35 83,09 (11,72) 13 -14,77 (21,50)	1,28 [-4,53; 7,09] 0,6654

Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.3.3.2.1, 1032.3.3.3.1 und 1032.3.3.5.1) und A4061051/2L (Tabellen 1051.3.3.2.1, 1051.3.3.3.1 und 1051.3.3.5.1) (56, 57)
 Datenschnitt: Studie AXIS: 31.08.2010, Studie A4061051/2L: 31.10.2011
 a: MWD mit zweiseitigem p-Wert des Behandlungseffekts basierend auf einem MMRM-Modell mit Intercept, BL, Behandlung, Zeit sowie Behandlung-Zeit-Interaktion als Kovariablen
 b: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L)
 BL: Baseline; EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Self-Report Questionnaire Visuelle Analogskala, KI.

	Axitinib N BL (SD) N Δ (SD)	Sorafenib N BL (SD) N Δ (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert^a
Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model of Repeated Measures, MWD Mittelwertdifferenz; SAP: statistischer Analyseplan, SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich des EQ-5D VAS zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FKSI-DRS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib N BL (SD) N Δ (SD)	Sorafenib N BL (SD) N Δ (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert^a
AXIS Full Analysis Set ^b	125 29,48 (5,10) 42 -1,13 (5,17)	120 30,07 (4,43) 58 -2,25 (4,54)	-0,06 [-0,90; 0,79] 0,8950
A4061051/2L Full Analysis Set ^b	68 31,06 (4,03) 16 -2,63 (5,03)	35 30,76 (5,14) 13 -1,29 (5,18)	-0,52 [-2,44; 1,40] 0,5971
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.3.2.2.1, 1032.3.2.3.1 und 1032.3.2.5.1) und A4061051/2L (Tabellen 1051.3.2.2.1, 1051.3.2.3.1 und 1051.3.2.5.1) (56, 57) Datenschnitt: Studie AXIS: 31.08.2010, Studie A4061051/2L: 31.10.2011 a: MWD mit zweiseitigem p-Wert des Behandlungseffekts basierend auf einem MMRM-Modell mit Intercept, BL, Behandlung, Zeit sowie Behandlung-Zeit-Interaktion als Kovariablen b: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) BL: Baseline; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model of Repeated Measures, MWD Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SAP: statistischer Analyseplan, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich des FKSI-DRS zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT (Zeit bis zur klinisch signifikanten Abnahme des Scores) anhand des FKSI-DRS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
AXIS Full Analysis Set ^b	57/126 (45,2)	10,2 [7,7; 16,5]	55/125 (44,0)	7,6 [5,6; NE]	0,89 [0,61; 1,30]; 0,5539
A4061051/2L Full Analysis- Set ^b	34/68 (50,0)	12,9 [5,6; NE]	13/35 (37,1)	NE [5,6; NE]	1,29 [0,68; 2,45]; 0,4335
Gesamtschätzer ^c	-	-	-	-	0,98 [0,71; 1,35]; 0,9043
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.3.2.4.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.3.2.4.1) (56, 57) Datenschnitt: Studie AXIS: 31.08.2010, Studie A4061051/2L: 31.10.2011 a: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS b: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) c: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten)					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht, SAP: statistischer Analyseplan					

Die Analyse der Symptomatik gemessen anhand des FKSI-DRS zeigt in keiner der beiden Studien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

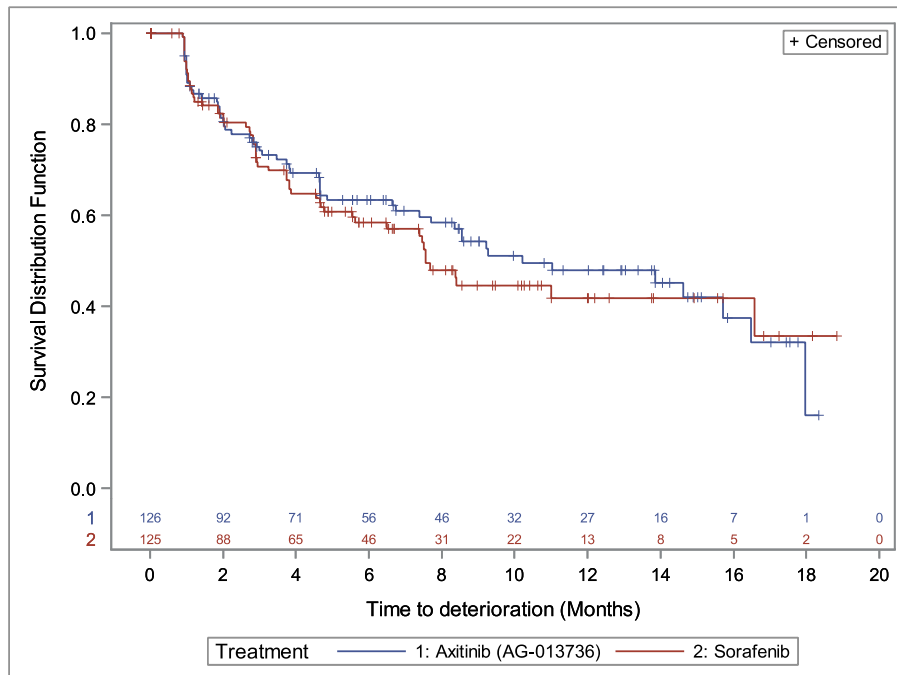


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für **Symptomatik anhand des FKSI-DRS** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

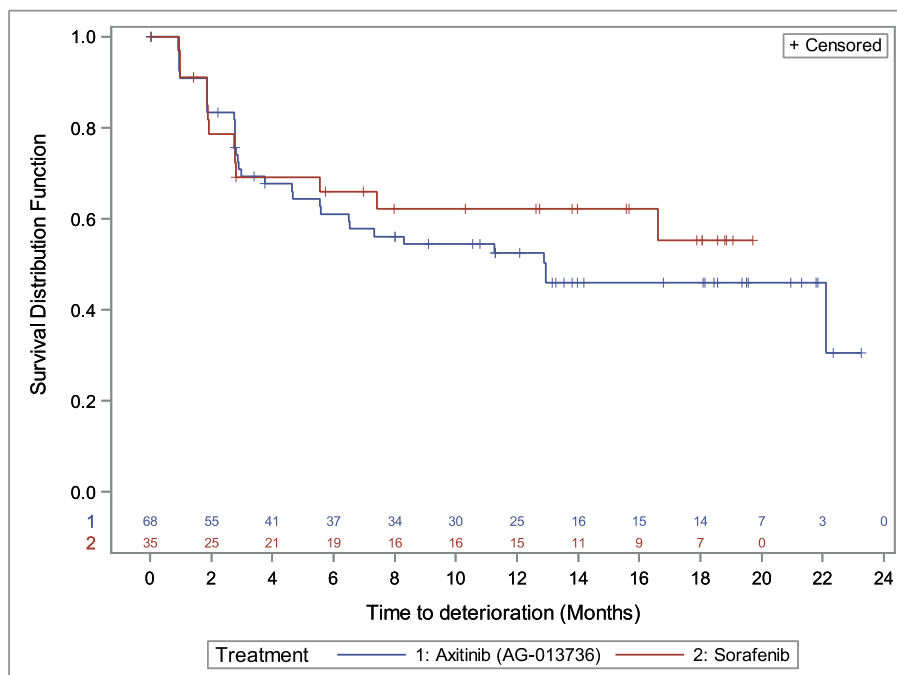


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für **Symptomatik anhand des FKSI-DRS** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

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

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts Symptomatik anhand des FKSI-DRS sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

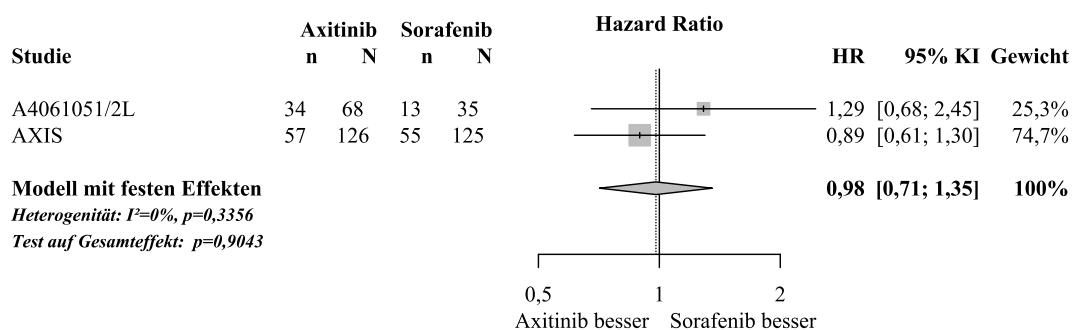


Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Symptomatik anhand des FKSI-DRS** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bei dem Endpunkt Symptomatik gemessen anhand der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FKSI-DRS ergibt sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,9043$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, decken sich die Charakteristika der Studienpopulationen grundsätzlich mit der Zielpopulation, sodass prinzipiell eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Für den Endpunkt Symptomatik kann wegen der Erhebung mittels des standardisierten Fragebogens FKSI-DRS von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
AXIS (A4061032)	<p><u>Anhand des FKSI-15:</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15-Fragebogens erhoben (34). Er besteht aus 15 Fragen, den 9 Fragen des FKSI-DRS und 6 weiteren Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr.</p> <p>Der Fragebogen wird für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert und wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-15 definiert als einen Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; <p>Zensierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben.</p> <p>Fragebögen gelten als beantwortet, wenn mindestens 50 % der Fragen (für den FKSI-15: mindestens 8 von 15 Fragen) beantwortet sind.</p>
A4061051/2L	<p><u>Anhand des FKSI-15:</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15-Fragebogens erhoben (34). Er besteht aus 15 Fragen, den 9 Fragen des FKSI-DRS und 6 weiteren Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr.</p> <p>Der Fragebogen wird für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert und wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-15 definiert als einen Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; <p>Zensierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben.</p> <p>Fragebögen gelten als beantwortet, wenn mindestens 50 % der Fragen (für den FKSI-15: mindestens 8 von 15 Fragen) beantwortet sind.</p>
FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, MMRM: Mixed Model of Repeated Measures	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15) 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
AXIS (A4061032)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
A4061051/2L	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AXIS

Die Studie AXIS ist eine offene Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht identifiziert werden.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des FKSI-15 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-30 dargestellt. Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik berechnet und entsprechend der Scoring Guideline (62) im Dossier dargestellt, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren. Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores auf *missing* gesetzt.

Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-15, Studie AXIS (Zytokin-Population)

Zeitpunkt	Axitinib N=126	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Sorafenib N=125	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	Patienten in der Studie n (%)		Patienten in der Studie n (%)	
Baseline	126 (100)	125 (99,2)	123 (98,4)	121 (98,4)
Zyklus 2 Tag 1	124 (98,4)	119 (96,0)	118 (94,4)	114 (96,6)
Zyklus 3 Tag 1	115 (91,3)	113 (98,3)	107 (85,6)	102 (95,3)
Zyklus 4 Tag 1	110 (87,3)	107 (97,3)	103 (82,4)	101 (98,1)
Zyklus 5 Tag 1	104 (82,5)	101 (97,1)	100 (80,0)	99 (99,0)
Zyklus 6 Tag 1	95 (75,4)	93 (97,9)	90 (72,0)	89 (98,9)
Zyklus 7 Tag 1	90 (71,4)	90 (100)	83 (66,4)	80 (96,4)
Zyklus 8 Tag 1	83 (65,9)	83 (100)	75 (60,0)	73 (97,3)
Zyklus 9 Tag 1	81 (64,3)	80 (98,8)	68 (54,4)	68 (100)
Zyklus 10 Tag 1	76 (60,3)	75 (98,7)	58 (46,4)	58 (100)
Zyklus 11 Tag 1	64 (50,8)	64 (100)	55 (44,0)	54 (98,2)
Zyklus 12 Tag 1	60 (47,6)	59 (98,3)	48 (38,4)	45 (93,8)
Zyklus 13 Tag 1	51 (40,5)	51 (100)	37 (29,6)	35 (94,6)
Zyklus 14 Tag 1	46 (36,5)	46 (100)	36 (28,8)	34 (94,4)
Zyklus 15 Tag 1	39 (31,0)	39 (100)	28 (22,4)	27 (96,4)
Zyklus 16 Tag 1	34 (27,0)	33 (97,1)	25 (20,0)	25 (100)
Zyklus 17 Tag 1	30 (23,8)	30 (100)	20 (16,0)	20 (100)
Zyklus 18 Tag 1	23 (18,3)	23 (100)	16 (12,8)	16 (100)
Zyklus 19 Tag 1	17 (13,5)	17 (100)	11 (8,8)	11 (100)
Zyklus 20 Tag 1	11 (8,7)	11 (100)	10 (8,0)	10 (100)
Zyklus 21 Tag 1	6 (4,8)	6 (100)	5 (4,0)	5 (100)
Zyklus 22 Tag 1	5 (4,0)	5 (100)	4 (3,2)	4 (100)
Zyklus 23 Tag 1	3 (2,4)	3 (100)	2 (1,6)	2 (100)
Zyklus 24 Tag 1	1 (0,8)	1 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 25 Tag 1	0	0	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	65 (51,6)	43 (66,2)	84 (67,2)	59 (70,2)
Follow Up	50 (39,7)	26 (52,0)	62 (49,6)	39 (62,9)
Quelle: Zusatzauswertungen der Studie AXIS (Tabelle 1032.3.1.1.1) (56)				
Datenschnitt AXIS: 31.08.2010				
FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index				

Anhand Tabelle 4-31 wird ersichtlich, dass für den FKSI-15 zu allen Behandlungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen von mehr als 93 % der Patienten mindestens eine Frage beantwortet wurde. Die Rücklaufquoten entsprechen somit den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das Behandlungsende wurde von vielen Patienten noch nicht erreicht (kein Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch). In der Studie AXIS waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.08.2010) noch 67 Patienten (53,2 %) im Axitinib-Arm und 43 Patienten (34,4 %) im Sorafenib-Arm unter Behandlung oder befanden sich in der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit. Von den Patienten, die das Behandlungsende bereits erreicht haben, liegen von 66,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und von 70,2 % der Patienten im Vergleichsarm PRO vor. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die ohne Progress versterben keine Erhebung der PRO zum Behandlungsende erfolgen kann, da das Behandlungsende mit dem Tod einhergeht. Dies war bei 3 Patienten im Axitinib-Arm und bei 4 Patienten im Sorafenib-Arm der Fall. Unter Berücksichtigung der Todesfälle ohne vorangegangenen Progress ist auch bei Behandlungsende die Anforderung an eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ nahezu erfüllt (69,4 % im Axitinib-Arm, 73,8 % im Sorafenib-Arm).

Bei Verwendung von Ereigniszeitanalysen werden relevante Unterschiede des gesamten Behandlungszeitraums bis zur letzten vorliegenden Erhebung des gesamten Behandlungszeitraums bis einschließlich Behandlungsende betrachtet. Das Fehlen der Erhebung am Behandlungsende sollte daher nur einen geringen Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt haben.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie AXIS wegen des offenen Designs als hoch eingestuft.

A4061051/2L

Die Studie A4061051/2L ist eine offene Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht identifiziert werden.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des FKSI-15 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-32 dargestellt. Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik berechnet und entsprechend der Scoring Guideline (62) im Dossier dargestellt, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren. Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores auf *missing* gesetzt.

Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung des FKSI-15, Studie A4061051/2L (Zytokin-Population)

Zeitpunkt	Axitinib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Sorafenib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	N=68 Patienten in der Studie n (%)		N=35 Patienten in der Studie n (%)	
Baseline	68 (100)	68 (100)	35 (100)	35 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (97,1)	65 (98,5)	35 (100)	34 (97,1)
Zyklus 3 Tag 1	65 (95,6)	65 (100)	32 (91,4)	31 (96,9)
Zyklus 4 Tag 1	62 (91,2)	59 (95,2)	29 (82,9)	29 (100)
Zyklus 5 Tag 1	57 (83,8)	56 (98,2)	28 (80,0)	28 (100)
Zyklus 6 Tag 1	56 (82,4)	54 (96,4)	26 (74,3)	26 (100)
Zyklus 7 Tag 1	55 (80,9)	53 (96,4)	24 (68,6)	24 (100)
Zyklus 8 Tag 1	48 (70,6)	46 (95,8)	23 (65,7)	23 (100)
Zyklus 9 Tag 1	43 (63,2)	43 (100)	21 (60,0)	21 (100)
Zyklus 10 Tag 1	40 (58,8)	40 (100)	19 (54,3)	19 (100)
Zyklus 11 Tag 1	37 (54,4)	37 (100)	17 (48,6)	17 (100)
Zyklus 12 Tag 1	35 (51,5)	35 (100)	17 (48,6)	17 (100)
Zyklus 13 Tag 1	33 (48,5)	33 (100)	16 (45,7)	16 (100)
Zyklus 14 Tag 1	31 (45,6)	31 (100)	11 (31,4)	11 (100)
Zyklus 15 Tag 1	28 (41,2)	27 (96,4)	10 (28,6)	10 (100)
Zyklus 16 Tag 1	24 (35,3)	23 (95,8)	10 (28,6)	10 (100)
Zyklus 17 Tag 1	22 (32,4)	22 (100)	8 (22,9)	8 (100)
Zyklus 18 Tag 1	20 (29,4)	20 (100)	7 (20,0)	7 (100)
Zyklus 19 Tag 1	17 (25,0)	16 (94,1)	6 (17,1)	6 (100)
Zyklus 20 Tag 1	15 (22,1)	15 (100)	5 (14,3)	5 (100)
Zyklus 21 Tag 1	12 (17,6)	12 (100)	5 (14,3)	5 (100)
Zyklus 22 Tag 1	11 (16,2)	11 (100)	3 (8,6)	3 (100)
Zyklus 23 Tag 1	10 (14,7)	10 (100)	2 (5,7)	2 (100)
Zyklus 24 Tag 1	8 (11,8)	8 (100)	1 (2,9)	1 (100)
Zyklus 25 Tag 1	6 (8,8)	6 (100)	0	0
Zyklus 26 Tag 1	3 (4,4)	3 (100)	0	0
Behandlungsende	38 (55,9)	16 (42,1)	21 (60,0)	13 (61,9)
Follow Up	36 (52,9)	4 (11,1)	20 (57,1)	7 (35)
Quelle: Zusatzauswertungen der Studie A4061051/2L (Tabelle 1051.3.1.1.1) (57)				
Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011				
FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index				

Anhand Tabelle 4-32 wird ersichtlich, dass für den FKSI-15 zu allen Behandlungszeitpunkten und in beiden Studien von mehr als 94 % der Patienten mindestens eine Frage beantwortet wurde. Die Rücklaufquoten entsprechen somit den Anforderungen von $\geq 70\%$. Das Behandlungsende wurde von vielen Patienten noch nicht erreicht (kein Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch). In der Studie A4061051/2L waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.10.2011) noch 24 Patienten (35,3 %) im Axitinib-Arm und 12 Patienten (34,3 %) im Sorafenib-Arm unter Behandlung oder befanden sich in der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit. Von den Patienten, die das Behandlungsende bereits erreicht haben, liegen von 42,1 % der Patienten im Axitinib-Arm und von 61,9 % der Patienten im Vergleichsarm PRO vor. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die ohne Progress versterben keine Erhebung der PRO erfolgen kann, da das Behandlungsende mit dem Tod einhergeht. Dies war bei 5 Patienten im Axitinib-Arm der Fall. Auch mit Berücksichtigung der Todesfälle ohne vorangegangenen Progress ist bei Behandlungsende die Anforderung an eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ nicht erfüllt.

Bei Verwendung von Ereigniszeitanalysen werden relevante Unterschiede des gesamten Behandlungszeitraums bis zur letzten vorliegenden Erhebung des gesamten Behandlungszeitraums bis einschließlich Behandlungsende betrachtet. Das Fehlen der Erhebung am Behandlungsende sollte daher nur einen geringen Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt haben.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie A4061051/2L wegen des offenen Designs als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FKSI-15 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib N BL (SD) N Δ (SD)	Sorafenib N BL (SD) N Δ (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert^a
AXIS Full Analysis Set ^b	125 43,99 (8,15) 42 -3,22 (8,67)	121 44,54 (7,27) 58 -4,46 (6,94)	0,06 [-1,42; 1,54] 0,9361
A4061051/2L Full Analysis Set ^b	68 47,29 (6,78) 16 -6,00 (5,13)	35 47,24 (7,52) 13 -4,88 (7,66)	0,21 [-2,81; 3,12] 0,8917

Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.3.1.2.1, 1032.3.1.3.1 und 1032.3.1.5.1) und A4061051/2L (Tabellen 1051.3.1.2.1, 1051.3.1.3.1 und 1051.3.1.5.1) (56, 57)
 Datenschnitt: Studie AXIS: 31.08.2010, Studie A4061051/2L: 31.10.2011
 a: MWD mit zweiseitigem p-Wert des Behandlungseffekts basierend auf einem MMRM-Modell mit Intercept, BL, Behandlung, Zeit sowie Behandlung-Zeit-Interaktion als Kovariablen
 b: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L)
 BL: Baseline; FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, KI: Konfidenzintervall,

	Axitinib N BL (SD) N Δ (SD)	Sorafenib N BL (SD) N Δ (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert^a
MMRM: Mixed Model of Repeated Measures, MWD Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SAP: statistischer Analyseplan, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich des FKSI-15 zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch signifikanten Abnahme des Scores) anhand des FKSI-15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
FKSI-15, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte					
AXIS Full Analysis Set ^b	55/126 (43,7)	12,9 [7,4; 18,0]	57/125 (45,6)	8,5 [7,4; 13,9]	0,82 [0,56; 1,19]; 0,2911
A4061051/2L Full Analysis Set ^b	38/68 (55,9)	9,2 [3,8; NE]	25/35 (71,4)	2,8 [1,9; 5,6]	0,58 [0,35; 0,96]; 0,0340
Gesamtschätzer ^c	-	-	-	-	0,72 [0,54; 0,98]; 0,0359
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabelle 1032.3.1.4.1) und A4061051/2L (Tabelle 1051.3.1.4.1) (56, 57) Datenschnitt: Studie AXIS: 31.08.2010, Studie A4061051/2L: 31.10.2011 a: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS b: Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) c: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten)					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht, SAP: statistischer Analyseplan					

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im FKSI-15 zeigt in der Studie A4061051/2L einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,0340$) zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der stratifizierten Analyse ist 0,58 [0,35; 0,96]. In der Studie AXIS zeigt sich eine numerische Überlegenheit zugunsten der Behandlung mit Axitinib, jedoch ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

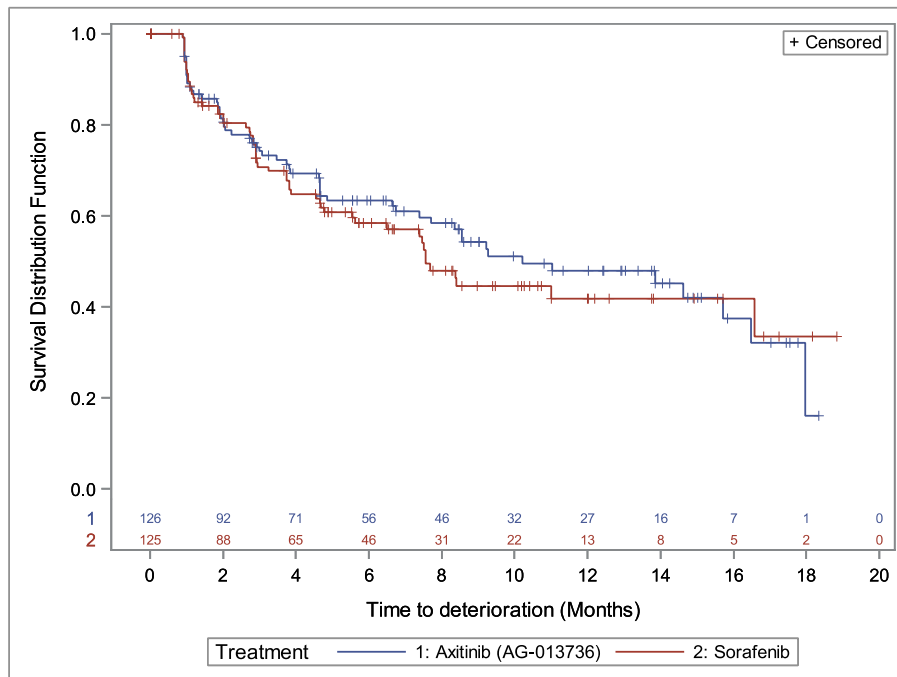


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für **gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

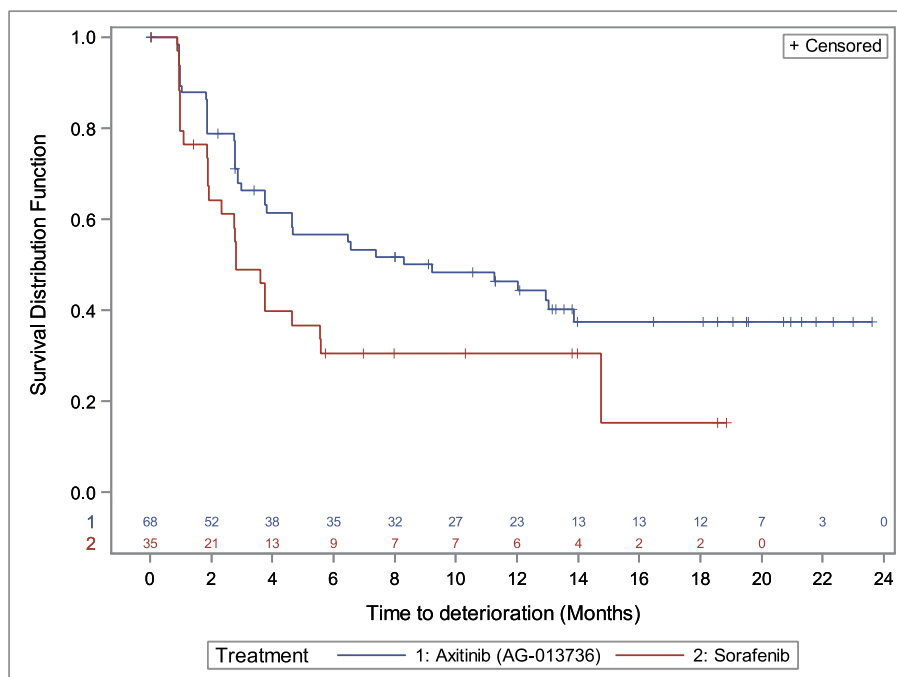


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für **gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

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

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-15 sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

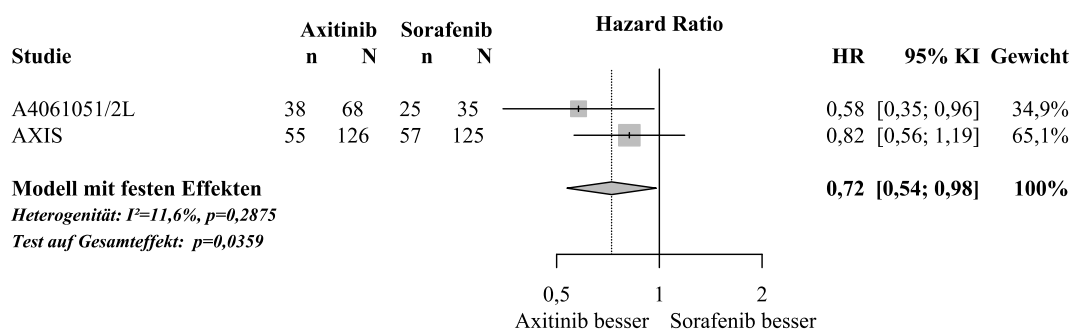


Abbildung 14: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-15** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bei dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FKSI-15 ergeben sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 11,6\%$; $p = 0,2875$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse ist 0,72 [0,54; 0,98], der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt ist 0,0359.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, decken sich die Charakteristika der Studienpopulationen grundsätzlich mit der Zielpopulation, sodass prinzipiell eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kann wegen der Erhebung mittels des standardisierten Fragebogens FKSI-15 von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AXIS (A4061032)	<p data-bbox="391 327 1385 454">UE wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie plus einer 28-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben und mit Hilfe von MedDRA Version 13.1 kodiert. Die Schweregradbeurteilung eines unerwünschten Ereignisses erfolgte durch den Prüfarzt anhand der CTCAE Klassifikation Version 3.0.</p> <p data-bbox="391 465 1348 524">Dargestellt werden jeweils Anzahl/ Anteil Patienten, sowie Schätzer, KI und p-Werte für Ereigniszeitanalysen (HR) und Analysen der Häufigkeiten (RR, ARD und OR).</p> <p data-bbox="391 535 1040 564">Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt:</p> <ul data-bbox="438 575 967 680" style="list-style-type: none"> • SUE • UE, die zum Therapieabbruch geführt haben • UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 <p data-bbox="391 694 1385 781">Weitere UE von Interesse (gemäß Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib) und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥ 20 % der Patienten in einem der Behandlungsarme in einer der Studien)</p> <ul data-bbox="438 792 1377 1756" style="list-style-type: none"> • Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Asthenie • Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Diarrhö • Dysphonie • Erbrechen • Fatigue • Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Gewichtsverlust • Haarausfall • Hand-Fuß-Syndrom • Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure) • Hypertonie • Nausea • Obstipation • Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) • Rash • Schilddrüsenüberfunktion • Schilddrüsenunterfunktion • Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Verminderter Appetit <p data-bbox="391 1803 1385 1917">Es liegen für die Studie AXIS Analysen zu zwei Datenschnitten vor, der erste Datenschnitt 31.08.2010 ist der im CSR verwendete, dieser wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Der spätere Datenschnitt 01.11.2011 wird für die regulären Analysen, die Meta-Analyse und zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
A4061051/2L	<p>UE wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie plus einer 28-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben und mit Hilfe von MedDRA Version 13.1 kodiert. Die Schweregradbeurteilung eines unerwünschten Ereignisses erfolgte durch den Prüfarzt anhand der CTCAE Klassifikation Version 3.0.</p> <p>Dargestellt werden jeweils Anzahl/ Anteil Patienten, sowie Schätzer, KI und p-Werte für Ereigniszeitanalysen (HR) und Analysen der Häufigkeiten (RR, ARD und OR).</p> <p>Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE, die zum Therapieabbruch geführt haben • UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 <p>Weitere UE von Interesse (gemäß Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib) und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥ 20 % der Patienten in einem der Behandlungsarme in einer der Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Asthenie • Blutungen: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Diarrhö • Dysphonie • Erbrechen • Fatigue • Gastrointestinale Perforation: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Gewichtsverlust • Haarausfall • Hand-Fuß-Syndrom • Herzinsuffizienz (Cluster: enthält die Preferred Terms [PT] cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure) • Hypertonie • Nausea • Obstipation • Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) • Rash • Schilddrüsenüberfunktion • Schilddrüsenunterfunktion • Venöse Embolie- und Thromboseereignisse: SMQ (enge Suche) MedDRA Version 13.1. • Verminderter Appetit
<p>ARD: Absolute Risk Difference, CSR: Clinical Study Report, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) 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
AXIS (A4061032)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
A4061051/2L	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß Good Clinical Practice (GCP) Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

AXIS

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Der Endpunkt wurde an allen randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die UE werden während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer im Axitinib-Arm ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patienten in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten (RR, ARD, OR) zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

A4061051/2L

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Der Endpunkt wurde an allen randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die UE werden während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer im Axitinib-Arm ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patienten in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten (RR, ARD, OR) zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

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.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
SUE								
AXIS Safety- Population ^c	41/126 (32,5)	27,0 [18,6; NE]	34/123 (27,6)	NE [18,8; NE]	1,01 [0,64; 1,59]; 0,9766	1,18 [0,8; 1,72]; 0,4011	0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3988	1,26 [0,73; 2,17]; 0,4001
A4061051/2L Safety- Population ^c	25/68 (36,8)	18,3 [13,7; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	3,01 [1,05; 8,66]; 0,0316	3,22 [1,22; 8,52]; 0,0187	0,25 [0,1; 0,41]; 0,0014	4,51 [1,42; 14,26]; 0,0104
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,20 [0,79; 1,82]; 0,4004	1,45 [1,02; 2,07]; 0,0406	0,10 [0,01; 0,2]; 0,0280	1,67 [1,04; 2,69]; 0,0352
Therapieabbruch aufgrund von UE								
AXIS Safety- Population ^c	17/126 (13,5)	NE [NE; NE]	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	0,59 [0,31; 1,13]; 0,1098	0,79 [0,44; 1,42]; 0,4336	-0,04 [-0,13; 0,05]; 0,4320	0,76 [0,38; 1,52]; 0,4330
A4061051/2L Safety- Population ^c	11/68 (16,2)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	1,63 [0,46; 5,87]; 0,4470	1,89 [0,56; 6,33]; 0,3035	0,08 [-0,05; 0,2]; 0,2425	2,06 [0,53; 7,92]; 0,2939
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,73 [0,41; 1,30]; 0,2843	0,96 [0,57; 1,62]; 0,8863	-0,01 [-0,08; 0,07]; 0,8832	0,96 [0,52; 1,74]; 0,8848
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4								
AXIS Safety- Population ^c	86/126 (68,3)	4,6 [3,0; 7,5]	87/123 (70,7)	2,8 [1,1; 6,0]	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2495	0,96 [0,82; 1,14]; 0,6712	-0,02 [-0,14; 0,09]; 0,6710	0,89 [0,52; 1,53]; 0,6713

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^c	40/68 (58,8)	6,5 [4,1; 9,3]	22/35 (62,9)	6,5 [0,9; 13,8]	0,87 [0,52; 1,46]; 0,6002	0,94 [0,68; 1,29]; 0,6875	-0,04 [-0,24; 0,16]; 0,6901	0,84 [0,36; 1,95]; 0,6922
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2070	0,96 [0,83; 1,11]; 0,5749	-0,03 [-0,13; 0,07]; 0,5706	0,88 [0,56; 1,38]; 0,5679
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse								
AXIS Safety- Population ^c	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	2,16 [0,22; 21,33]; 0,4984	2,93 [0,31; 27,77]; 0,3492	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3214	2,98 [0,31; 29]; 0,3479
A4061051/2L Safety- Population ^c	3/68 (4,4)	NE [NE; NE]	0/35 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	3,65 [0,19; 68,78]; 0,3871	0,04 [-0,02; 0,11]; 0,1791	3,79 [0,19; 75,54]; 0,3823
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	2,16 [0,22; 21,33]; 0,5083	3,21 [0,54; 19,30]; 0,2018	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1115	3,29 [0,54; 20,15]; 0,1973
Asthenie								
AXIS Safety- Population ^c	14/126 (11,1)	NE [NE; NE]	10/123 (8,1)	NE [NE; NE]	1,26 [0,56; 2,85]; 0,5801	1,37 [0,63; 2,96]; 0,4281	0,03 [-0,04; 0,1]; 0,4241	1,41 [0,6; 3,31]; 0,4272
A4061051/2L Safety- Population ^c	2/68 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	2,61 [0,13; 52,9]; 0,5323	0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3232	2,67 [0,12; 57,13]; 0,5299
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,26 [0,56; 2,85]; 0,5809	1,44 [0,68; 3,05]; 0,3372	0,03 [-0,03; 0,09]; 0,2960	1,50 [0,66; 3,38]; 0,3343

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Blutungen								
AXIS Safety- Population ^c	29/126 (23,0)	NE [27,3; NE]	20/123 (16,3)	NE [NE; NE]	1,36 [0,77; 2,42]; 0,2862	1,42 [0,85; 2,36]; 0,1840	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,1778	1,54 [0,82; 2,9]; 0,1819
A4061051/2L Safety- Population ^c	11/68 (16,2)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,32; 2,32]; 0,7566	0,94 [0,38; 2,34]; 0,9003	-0,01 [-0,16; 0,14]; 0,9011	0,93 [0,31; 2,78]; 0,9004
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,21 [0,74; 1,99]; 0,4439	1,28 [0,82; 2]; 0,2724	0,05 [-0,04; 0,13]; 0,2689	1,36 [0,79; 2,35]; 0,2736
Diarrhö								
AXIS Safety- Population ^c	68/126 (54,0)	7,5 [5,1; 12,8]	59/123 (48,0)	10,8 [4,6; 22,5]	0,96 [0,68; 1,37]; 0,8306	1,13 [0,88; 1,44]; 0,3451	0,06 [-0,06; 0,18]; 0,3428	1,27 [0,77; 2,09]; 0,3439
A4061051/2L Safety- Population ^c	19/68 (27,9)	NE [15,7; NE]	13/35 (37,1)	NE [5,4; NE]	0,55 [0,27; 1,12]; 0,0954	0,75 [0,42; 1,34]; 0,3325	-0,09 [-0,28; 0,1]; 0,3484	0,66 [0,28; 1,56]; 0,3406
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,86 [0,63; 1,18]; 0,3574	1,04 [0,83; 1,31]; 0,7218	0,02 [-0,09; 0,12]; 0,7233	1,08 [0,7; 1,66]; 0,7239
Dysphonie								
AXIS Safety- Population ^c	38/126 (30,2)	NE [NE; NE]	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	2,76 [1,52; 5,03]; 0,0005	2,47 [1,44; 4,26]; 0,0011	0,18 [0,08; 0,28]; 0,0004	3,11 [1,61; 6,02]; 0,0008

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^c	12/68 (17,6)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	2,01 [0,57; 7,14]; 0,2657	2,06 [0,62; 6,82]; 0,2373	0,09 [-0,04; 0,22]; 0,1701	2,29 [0,6; 8,71]; 0,2258
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	2,61 [1,52; 4,48]; 0,0005	2,39 [1,45; 3,92]; 0,0006	0,16 [0,08; 0,24]; 0,0001	2,92 [1,61; 5,28]; 0,0004
Erbrechen								
AXIS Safety- Population ^c	21/126 (16,7)	NE [NE; NE]	13/123 (10,6)	NE [NE; NE]	1,46 [0,73; 2,92]; 0,2843	1,58 [0,83; 3,01]; 0,1667	0,06 [-0,02; 0,15]; 0,1586	1,69 [0,81; 3,55]; 0,1644
A4061051/2L Safety- Population ^c	4/68 (5,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,15; 3,02]; 0,6043	0,69 [0,16; 2,9]; 0,6084	-0,03 [-0,14; 0,08]; 0,6265	0,67 [0,14; 3,16]; 0,6095
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,27 [0,68; 2,39]; 0,4539	1,37 [0,77; 2,45]; 0,2882	0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2868	1,43 [0,73; 2,79]; 0,2914
Fatigue								
AXIS Safety- Population ^c	52/126 (41,3)	19,3 [9,8; NE]	34/123 (27,6)	NE [NE; NE]	1,59 [1,03; 2,46]; 0,0342	1,49 [1,05; 2,13]; 0,0264	0,14 [0,02; 0,25]; 0,0222	1,84 [1,08; 3,13]; 0,0245
A4061051/2L Safety- Population ^c	16/68 (23,5)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [13,8; NE]	0,72 [0,33; 1,60]; 0,4194	0,82 [0,42; 1,62]; 0,5739	-0,05 [-0,23; 0,13]; 0,5839	0,77 [0,31; 1,94]; 0,5774
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,33 [0,91; 1,94]; 0,1451	1,31 [0,96; 1,78]; 0,0914	0,09 [-0,01; 0,18]; 0,0870	1,48 [0,94; 2,35]; 0,0922

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Gastrointestinale Perforation								
AXIS Safety- Population ^c	1/126 (0,8)	NE [NE; NE]	0/123 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	2,93 [0,12; 71,22]; 0,5092	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4765	2,95 [0,12; 73,17]; 0,5087
A4061051/2L Safety- Population ^c	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	1,57 [0,07; 37,46]; 0,7821	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5752	1,58 [0,06; 39,74]; 0,7818
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	n. b.	2,16 [0,23; 19,96]; 0,4978	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3727	2,18 [0,22; 21,16]; 0,5019
Gewichtsverlust								
AXIS Safety- Population ^c	34/126 (27,0)	NE [NE; NE]	30/123 (24,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,62; 1,67]; 0,9321	1,11 [0,72; 1,69]; 0,6399	0,03 [-0,08; 0,13]; 0,6393	1,15 [0,65; 2,02]; 0,6397
A4061051/2L Safety- Population ^c	18/68 (26,5)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,91 [0,41; 2,03]; 0,8309	1,03 [0,52; 2,05]; 0,9342	0,01 [-0,17; 0,19]; 0,9339	1,04 [0,41; 2,64]; 0,9341
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,99 [0,65; 1,51]; 0,9641	1,08 [0,76; 1,56]; 0,6586	0,02 [-0,07; 0,11]; 0,6577	1,12 [0,69; 1,81]; 0,6585
Haarausfall								
AXIS Safety- Population ^c	9/126 (7,1)	NE [NE; NE]	48/123 (39,0)	NE [7,6; NE]	0,14 [0,07; 0,28]; < 0,0001	0,18 [0,09; 0,36]; < 0,0001	-0,32 [-0,42; -0,22]; < 0,0001	0,12 [0,06; 0,26]; < 0,0001

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^c	3/68 (4,4)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,66]; 0,0034	0,19 [0,05; 0,68]; 0,0107	-0,18 [-0,33; -0,04]; 0,0142	0,16 [0,04; 0,63]; 0,0093
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,14 [0,08; 0,27]; < 0,0001	0,18 [0,1; 0,33]; < 0,0001	-0,28 [-0,36; -0,2]; < 0,0001	0,13 [0,06; 0,25]; < 0,0001
Hand-Fuß-Syndrom								
AXIS Safety- Population ^c	38/126 (30,2)	NE [NE; NE]	72/123 (58,5)	1,5 [0,7; 4,7]	0,35 [0,24; 0,52]; < 0,0001	0,52 [0,38; 0,7]; < 0,0001	-0,28 [-0,4; -0,17]; < 0,0001	0,31 [0,18; 0,52]; < 0,0001
A4061051/2L Safety- Population ^c	25/68 (36,8)	NE [8,9; NE]	18/35 (51,4)	7,9 [1,3; NE]	0,52 [0,28; 0,96]; 0,0350	0,71 [0,46; 1,12]; 0,1421	-0,15 [-0,35; 0,05]; 0,1535	0,55 [0,24; 1,25]; 0,1549
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,39 [0,28; 0,55]; < 0,0001	0,56 [0,44; 0,73]; < 0,0001	-0,25 [-0,35; -0,14]; < 0,0001	0,36 [0,23; 0,56]; < 0,0001
Herzinsuffizienz								
AXIS Safety- Population ^c	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	2,29 [0,24; 22,06]; 0,4618	2,93 [0,31; 27,77]; 0,3492	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3214	2,98 [0,31; 29]; 0,3479
A4061051/2L Safety- Population ^c	2/68 (2,9)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,86 [0,08; 9,47]; 0,8980	1,03 [0,1; 10,96]; 0,9808	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9807	1,03 [0,09; 11,77]; 0,9808
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,44 [0,28; 7,49]; 0,6651	1,85 [0,38; 9,01]; 0,4445	0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4337	1,88 [0,36; 9,7]; 0,4523

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Hypertonie								
AXIS Safety- Population ^c	65/126 (51,6)	6,5 [1,8; NE]	53/123 (43,1)	NE [3,7; NE]	1,26 [0,87; 1,81]; 0,2180	1,20 [0,92; 1,56]; 0,1820	0,08 [-0,04; 0,21]; 0,1778	1,41 [0,85; 2,32]; 0,1799
A4061051/2L Safety- Population ^c	33/68 (48,5)	9,0 [2,8; NE]	15/35 (42,9)	NE [0,3; NE]	1,00 [0,55; 1,85]; 0,9809	1,13 [0,72; 1,78]; 0,5917	0,06 [-0,15; 0,26]; 0,5829	1,26 [0,55; 2,86]; 0,5849
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,18 [0,87; 1,62]; 0,2872	1,18 [0,94; 1,48]; 0,1563	0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1508	1,37 [0,89; 2,09]; 0,1529
Nausea								
AXIS Safety- Population ^c	31/126 (24,6)	NE [NE; NE]	17/123 (13,8)	NE [NE; NE]	1,77 [0,98; 3,20]; 0,0560	1,78 [1,04; 3,04]; 0,0352	0,11 [0,01; 0,2]; 0,0291	2,03 [1,06; 3,91]; 0,0330
A4061051/2L Safety- Population ^c	10/68 (14,7)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	2,50 [0,55; 11,41]; 0,2213	2,57 [0,6; 11,11]; 0,2052	0,09 [-0,02; 0,2]; 0,1222	2,84 [0,59; 13,77]; 0,1939
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,85 [1,07; 3,22]; 0,0288	1,89 [1,14; 3,13]; 0,0140	0,10 [0,03; 0,18]; 0,0088	2,15 [1,18; 3,93]; 0,0124
Obstipation								
AXIS Safety- Population ^c	19/126 (15,1)	NE [NE; NE]	19/123 (15,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,49; 1,74]; 0,8026	0,98 [0,54; 1,75]; 0,9357	0,00 [-0,09; 0,09]; 0,9357	0,97 [0,49; 1,94]; 0,9357

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^c	7/68 (10,3)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	1,19 [0,31; 4,61]; 0,7991	1,20 [0,33; 4,36]; 0,7807	0,02 [-0,1; 0,13]; 0,7739	1,22 [0,3; 5,06]; 0,7800
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,97 [0,54; 1,72]; 0,9059	1,01 [0,6; 1,73]; 0,9575	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9573	1,02 [0,55; 1,89]; 0,9574
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^c	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rash								
AXIS Safety- Population ^c	21/126 (16,7)	NE [28,3; NE]	36/123 (29,3)	NE [NE; NE]	0,47 [0,27; 0,81]; 0,0051	0,57 [0,35; 0,92]; 0,0208	-0,13 [-0,23; -0,02]; 0,0170	0,48 [0,26; 0,89]; 0,0192
A4061051/2L Safety- Population ^c	12/68 (17,6)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	0,51 [0,22; 1,18]; 0,1067	0,62 [0,3; 1,29]; 0,1979	-0,11 [-0,28; 0,07]; 0,2210	0,54 [0,2; 1,4]; 0,2038
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,48 [0,30; 0,76]; 0,0015	0,58 [0,39; 0,87]; 0,0081	-0,12 [-0,21; -0,03]; 0,0075	0,50 [0,3; 0,83]; 0,0077

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Schilddrüsenüberfunktion								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,96 [0,18; 21,66]; 0,5760	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825
A4061051/2L Safety- Population ^c	2/68 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,33 [0,06; 1,99]; 0,2036	0,34 [0,06; 1,96]; 0,2288	-0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2749	0,32 [0,05; 2,03]; 0,2285
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	0,63 [0,15; 2,63]; 0,5221	0,67 [0,18; 2,44]; 0,5448	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5768	0,66 [0,17; 2,64]; 0,5581
Schilddrüsenunterfunktion								
AXIS Safety- Population ^c	28/126 (22,2)	NE [NE; NE]	9/123 (7,3)	NE [NE; NE]	3,28 [1,55; 6,96]; 0,0011	3,04 [1,5; 6,17]; 0,0021	0,15 [0,06; 0,24]; 0,0007	3,62 [1,63; 8,04]; 0,0016
A4061051/2L Safety- Population ^c	20/68 (29,4)	NE [15,5; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	1,47 [0,62; 3,47]; 0,3839	1,47 [0,69; 3,14]; 0,3187	0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2811	1,67 [0,63; 4,44]; 0,3064
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	2,31 [1,31; 4,08]; 0,0037	2,25 [1,35; 3,75]; 0,0019	0,13 [0,06; 0,21]; 0,0007	2,68 [1,45; 4,96]; 0,0016
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse								
AXIS Safety- Population ^c	5/126 (4,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	10,74 [0,6; 192,18]; 0,1067	0,04 [0; 0,08]; 0,0361	11,18 [0,61; 204,4]; 0,1034

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^c	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0)	NE [NE; NE]	n. b.	1,57 [0,07; 37,46]; 0,7821	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5752	1,58 [0,06; 39,74]; 0,7818
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	n. b.	5,56 [0,76; 40,54]; 0,0908	0,03 [0; 0,06]; 0,0361	5,70 [0,72; 44,91]; 0,0982
Verminderter Appetit								
AXIS Safety- Population ^c	38/126 (30,2)	NE [NE; NE]	30/123 (24,4)	NE [NE; NE]	1,28 [0,79; 2,07]; 0,3152	1,24 [0,82; 1,86]; 0,3092	0,06 [-0,05; 0,17]; 0,3057	1,34 [0,76; 2,34]; 0,3078
A4061051/2L Safety- Population ^c	20/68 (29,4)	NE [14,7; NE]	9/35 (25,7)	NE [13,4; NE]	1,04 [0,47; 2,29]; 0,9039	1,14 [0,58; 2,24]; 0,6955	0,04 [-0,14; 0,22]; 0,6886	1,20 [0,48; 3,02]; 0,6929
Gesamt- schätzer ^d	-	-	-	-	1,21 [0,80; 1,82]; 0,3623	1,21 [0,85; 1,72]; 0,2843	0,05 [-0,04; 0,15]; 0,2786	1,30 [0,81; 2,1]; 0,2824
<p>Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.4.2.1.1 bis 1032.4.2.24.1) und A4061051/2L (Tabellen 1051.4.1.1 bis 1051.4.24.1) (56, 57) Datenschnitt AXIS: 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011 a: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS b: p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Wald-Test c: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L) d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten)</p> <p>ARD: Absolute Risk Difference, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b. nicht berechenbar, NE: nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SAP: statistischer Analyseplan</p>								

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der UE in der Zytokin-Population beruhen auf dem späteren Datenschnitt der Studie AXIS (01.11.2011) und dem Datenschnitt vom 31.10.2011 der Studie A4061051/2L (vergleiche Tabelle 4-37). Im Anschluss an die Beschreibung der Ergebnisse sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots dargestellt.

In der Studie AXIS trat im Axitinib-Arm bei 92,1 % (116 von 126) der Patienten mindestens ein UE auf, im Sorafenib-Arm bei 97,6 % (120 von 123) der Patienten. In der Studie A4061051/2L trat im Axitinib-Arm bei 97,1 % (66 von 68) der Patienten mindestens ein UE auf, im Sorafenib-Arm bei 100 % (35 von 35) der Patienten.

SUE traten in der Studie AXIS bei 32,5 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 27,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] ist 1,01 [0,64; 1,59], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L traten SUE bei 36,8 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 11,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] ist 3,01 [1,05; 8,66], es besteht ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0316$).

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in der Studie AXIS bei 13,5 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 17,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] ist 0,59 [0,31; 1,13], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 16,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] ist 1,63 [0,46; 5,87], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 traten in der Studie AXIS bei 68,3 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 70,7 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] ist 0,84 [0,62; 1,13], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L traten UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bei 58,8 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 62,9 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] ist 0,87 [0,52; 1,46], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich arterieller Embolie- und Thromboseereignisse zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse traten in der Studie AXIS bei 2,4 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 0,8 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf, in der Studie A4061051/2L bei 4,4 % der Patienten im Axitinib-Arm; im Sorafenib-Arm gab es kein Ereignis.

Bezüglich Asthenie zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Asthenie trat in der Studie AXIS bei 11,1 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Asthenie bei 2,9 % der Patienten im Axitinib-Arm auf, im Sorafenib-Arm gab es keinen Patient mit Asthenie

Bezüglich Blutungen zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Blutungen traten in der Studie AXIS bei 23,0 % der

Patienten im Axitinib-Arm und bei 16,3 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L traten Blutungen bei 16,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 17,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich Diarrhö zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L trat Diarrhö bei 27,9 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 37,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Dysphonie trat in der Studie AXIS bei 30,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 12,2 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] in der Studie AXIS ist 2,76 [1,52; 5,03], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0005$). In der Studie A4061051/2L trat Dysphonie bei 17,6 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] in der Studie A4061051/2L ist 2,01 [0,57; 7,14], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich Erbrechen zeigte sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es trat in der Studie AXIS bei 16,7 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 10,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Erbrechen bei 5,9 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Fatigue trat in der Studie AXIS bei 41,3 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 27,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] in der Studie AXIS ist 1,59 [1,03; 2,46], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0342$). In der Studie A4061051/2L trat Fatigue bei 23,5 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 28,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] in der Studie A4061051/2L ist 0,72 [0,33; 1,60], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gastrointestinale Perforation trat im Sorafenib-Arm beider Studien nicht auf. Im Axitinib-Arm der Studie AXIS trat 1 Ereignis (0,8 %) auf, in der Studie A4061051/2L trat ebenfalls 1 Ereignis (1,5 %) auf. Das HR ist nicht berechenbar, das RR zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich Gewichtsverlust zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Gewichtsverlust trat in der Studie AXIS bei 27,0 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 24,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Gewichtsverlust bei 26,5 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 25,7 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Haarausfall trat in der Studie AXIS bei 7,1 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 39,0 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] in der Studie AXIS ist 0,14 [0,07; 0,28], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib ($p < 0,0001$). In der Studie A4061051/2L trat Haarausfall bei

4,4 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 22,9 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] in der Studie A4061051/2L ist 0,17 [0,05; 0,66], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0034$).

Das Hand-Fuß-Syndrom trat in der Studie AXIS bei 30,2 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 58,5 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] in der Studie AXIS ist 0,35 [0,24; 0,52], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib ($p < 0,0001$). In der Studie A4061051/2L trat das Hand-Fuß-Syndrom bei 36,8 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 51,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] in der Studie A4061051/2L ist 0,52 [0,28; 0,96]; es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0350$).

Bezüglich Herzinsuffizienz zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Herzinsuffizienz trat in der Studie AXIS bei 2,4 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 0,8 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Herzinsuffizienz bei 2,9 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 2,9 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich Hypertonie zeigt sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hypertonie trat in der Studie AXIS bei 51,6 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 43,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Hypertonie bei 48,5 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 42,9 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich Nausea zeigte sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nausea trat in der Studie AXIS bei 24,6 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 13,8 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Nausea bei 14,7 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 5,7 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich Obstipation zeigte sich in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Obstipation trat in der Studie AXIS bei 15,1 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 15,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat Obstipation bei 10,3 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

In keiner der beiden Studien AXIS und A4061051/2L gab es einen Patienten mit einem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom.

Rash trat in der Studie AXIS bei 16,7 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 29,3 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] beträgt 0,47 [0,27; 0,81], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0051$). In der Studie A4061051/2L trat Rash bei 17,6 % der Patienten im

Axitinib-Arm und bei 28,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] liegt bei 0,51 [0,22; 1,18], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich Schilddrüsenüberfunktion besteht in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L trat Schilddrüsenüberfunktion bei 2,9 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Schilddrüsenunterfunktion trat in der Studie AXIS bei 22,2 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 7,3 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] beträgt 3,28 [1,55; 6,96], es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0011$). In der Studie A4061051/2L trat Schilddrüsenunterfunktion bei 29,4 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 20,0 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] beträgt 1,47 [0,62; 3,47], es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Das HR bezüglich venöser Embolie- und Thromboseereignisse ist nicht berechenbar, das RR zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Venöse Embolie- und Thromboseereignisse traten im Sorafenib-Arm der beiden Studien nicht auf. Im Axitinib-Arm der Studie AXIS gab es 5 Ereignisse (4,0 %), in der Studie A4061051/2L gab es 1 Ereignis (1,5 %).

Bezüglich verminderter Appetit besteht in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Verminderter Appetit trat in der Studie AXIS bei 30,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 24,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. In der Studie A4061051/2L trat verminderter Appetit bei 29,4 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 25,7 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

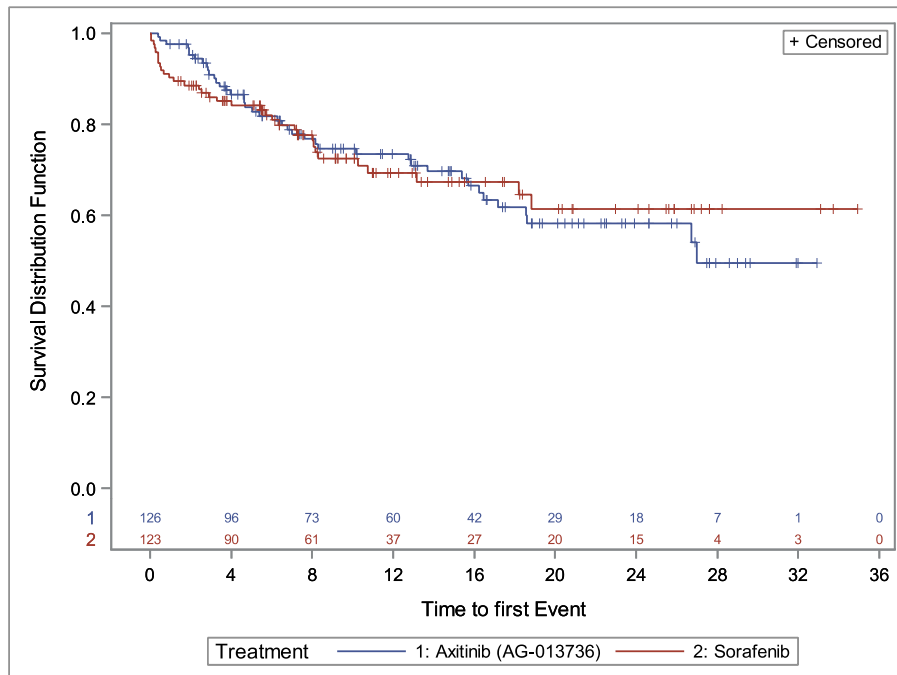


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

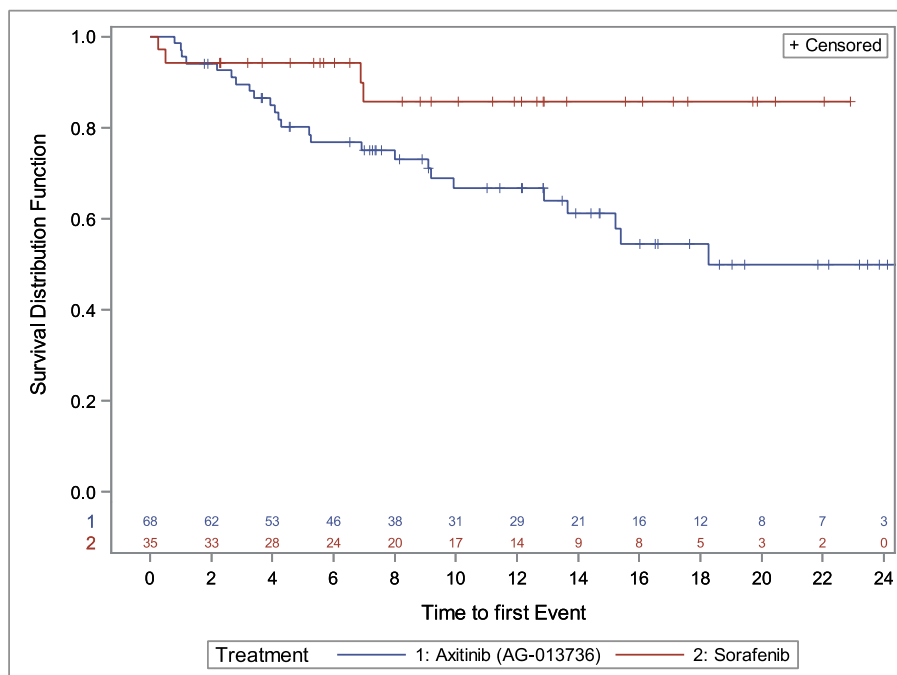


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

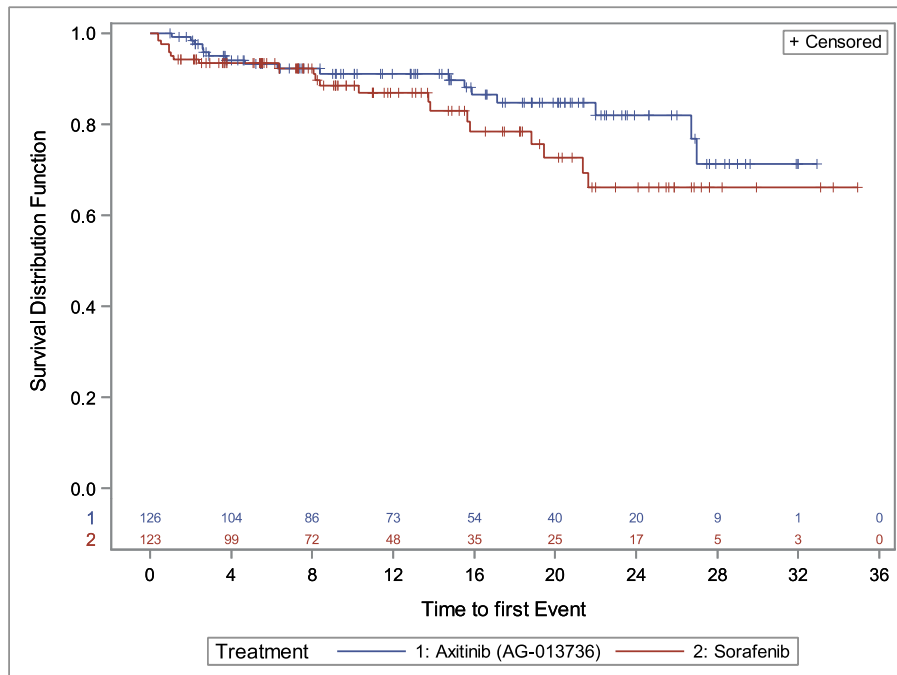


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für **Therapieabbruch aufgrund von UE** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

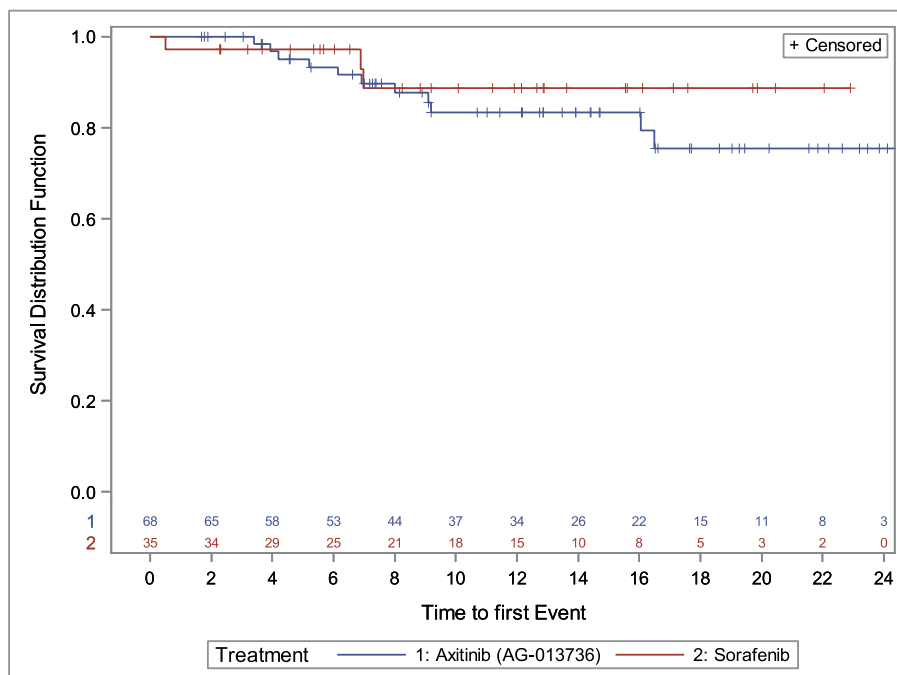


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für **Therapieabbruch aufgrund von UE** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

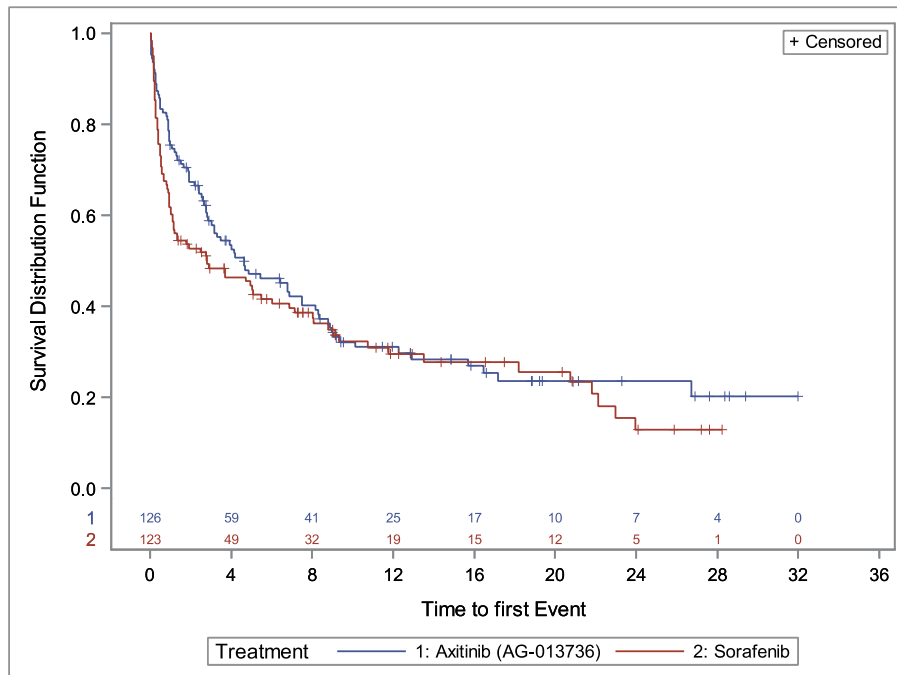


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

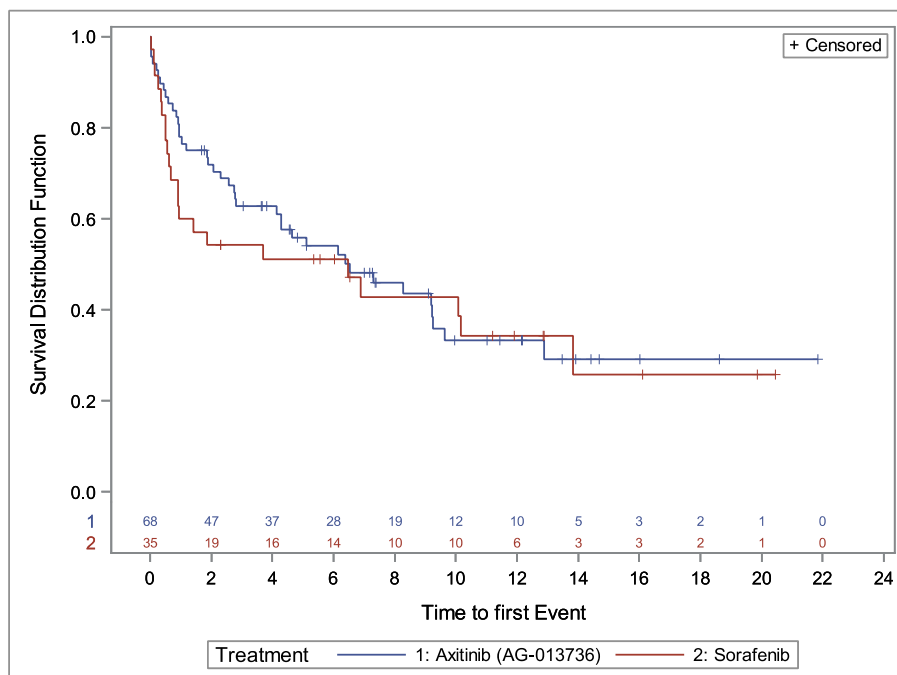


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

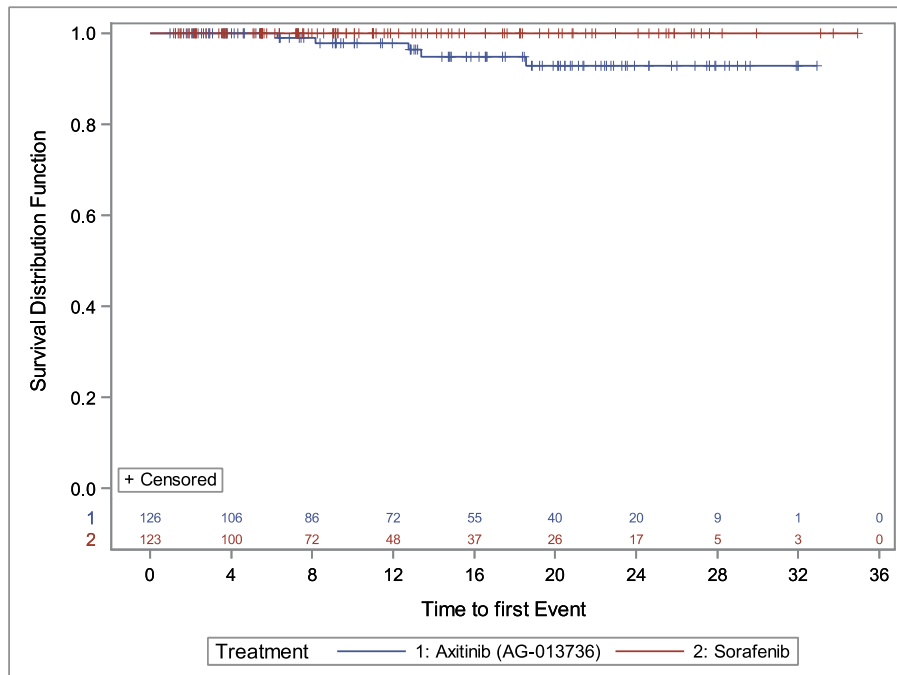


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für **arterielle Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

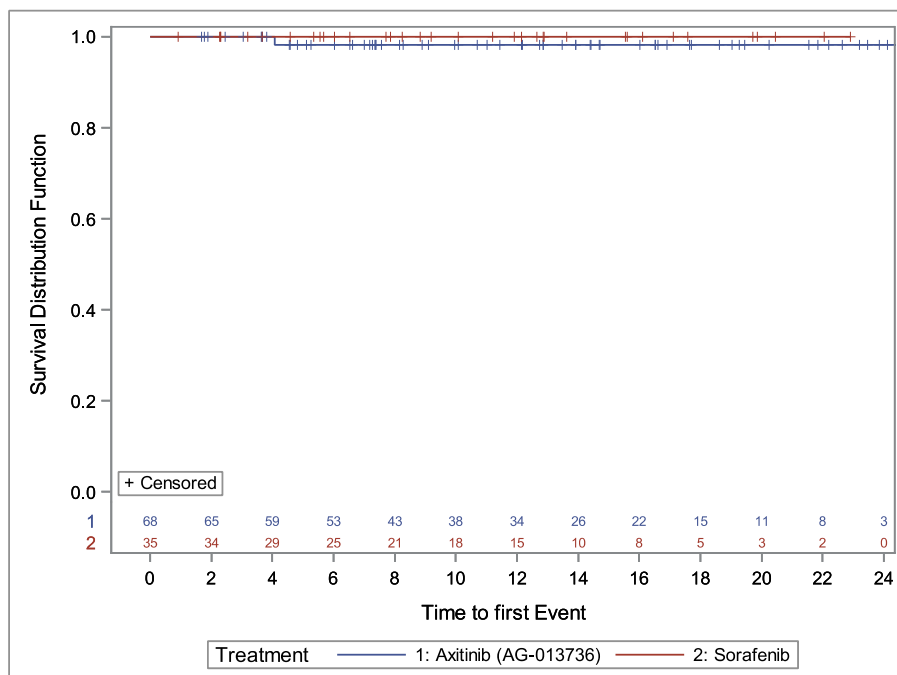


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für **arterielle Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

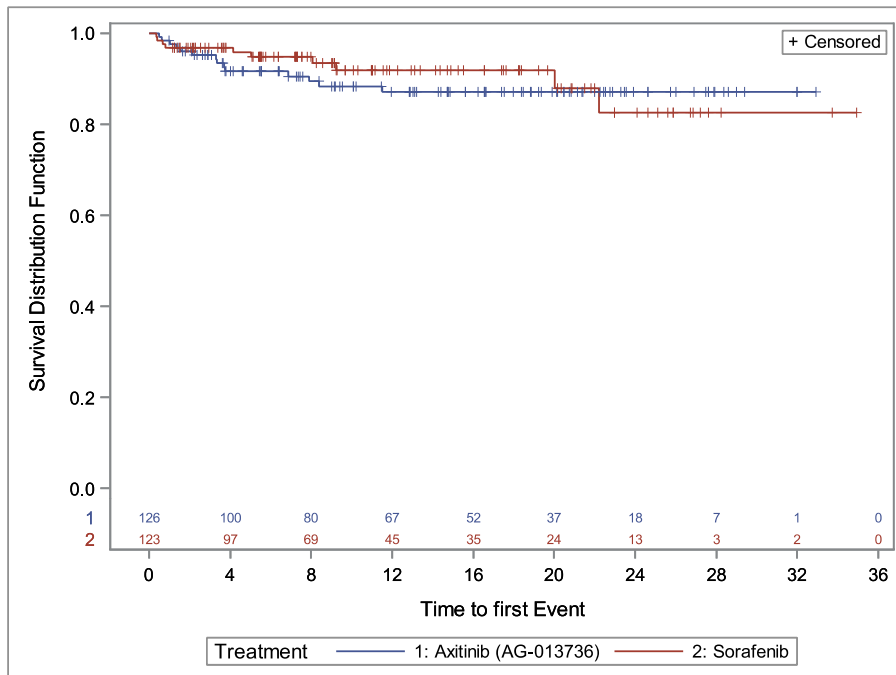


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für **Asthenie** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

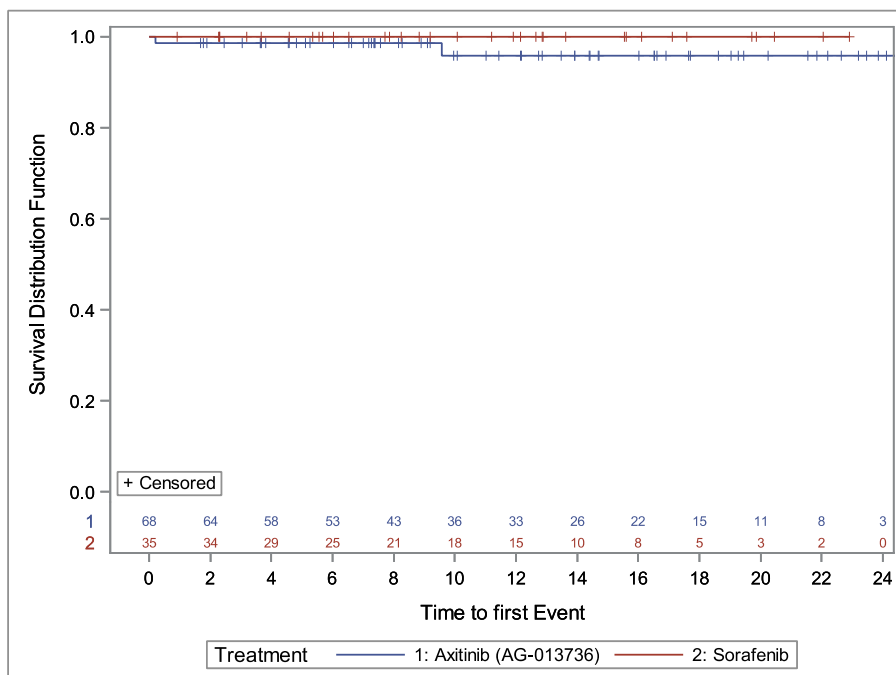


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für **Asthenie** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

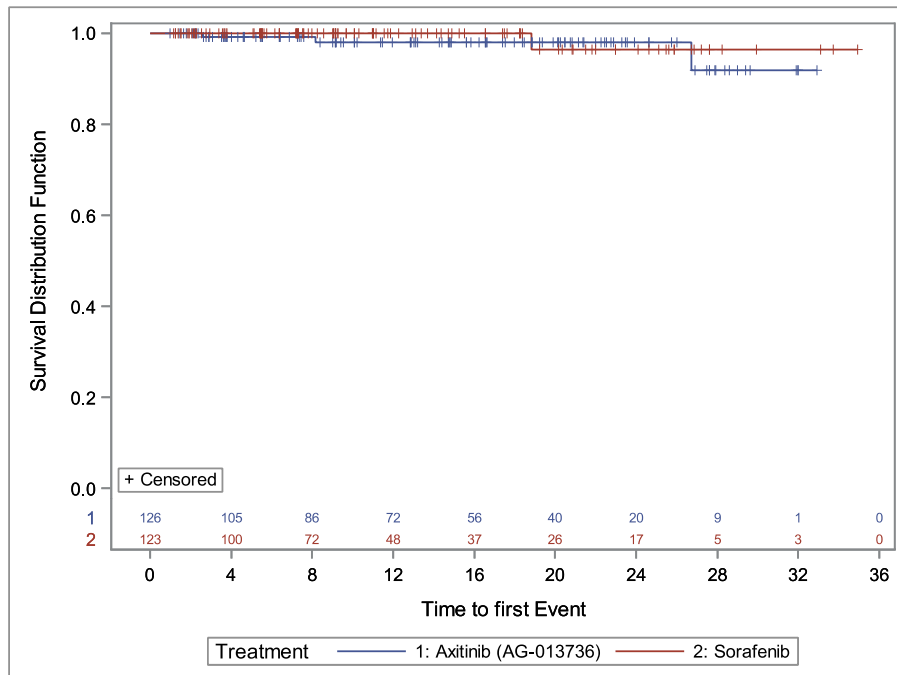


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

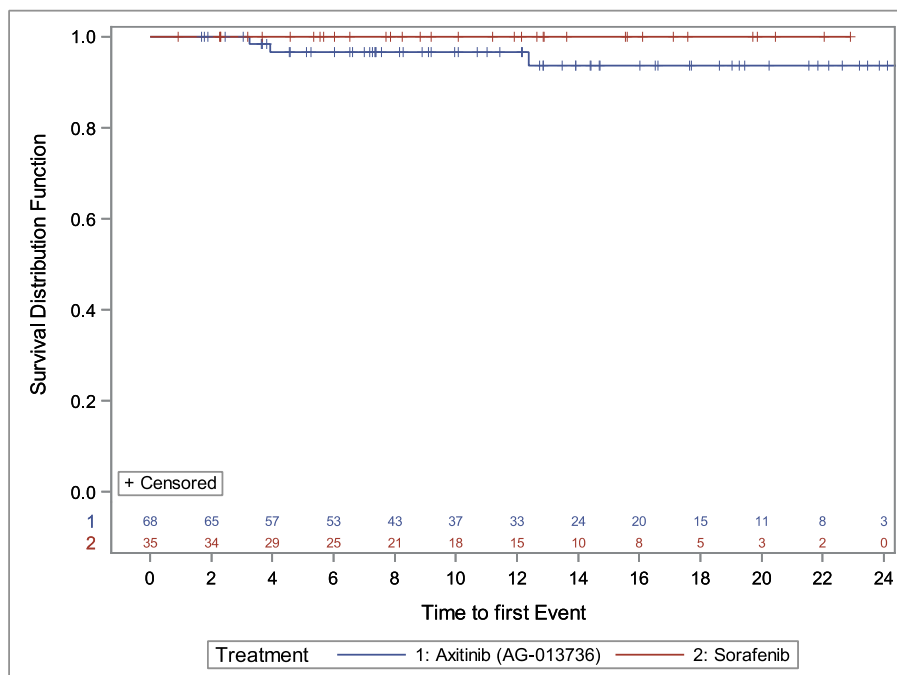


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

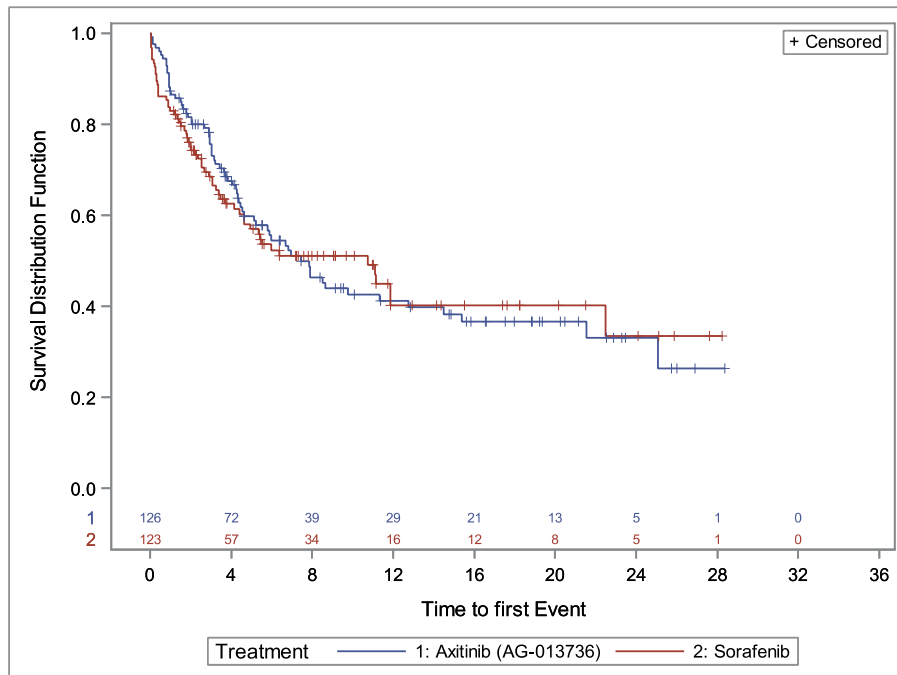


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für **Diarrhö** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

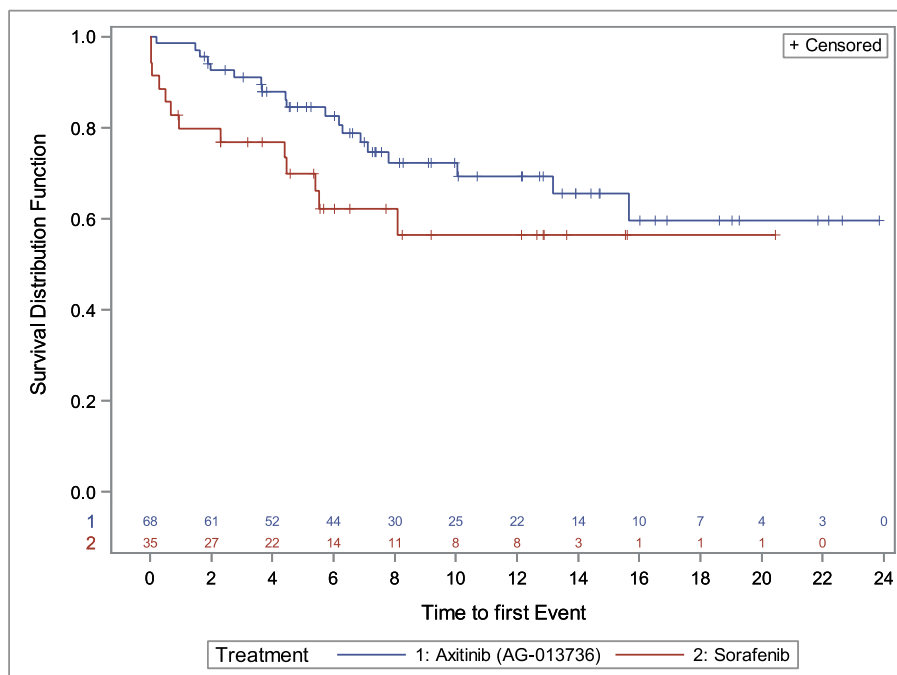


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für **Diarrhö** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

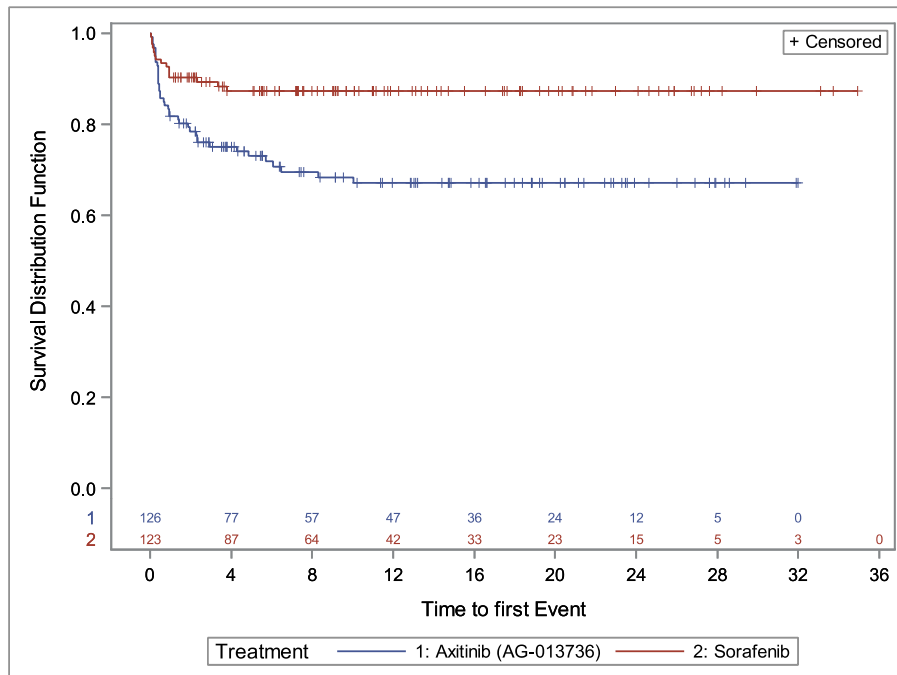


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für **Dysphonie** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

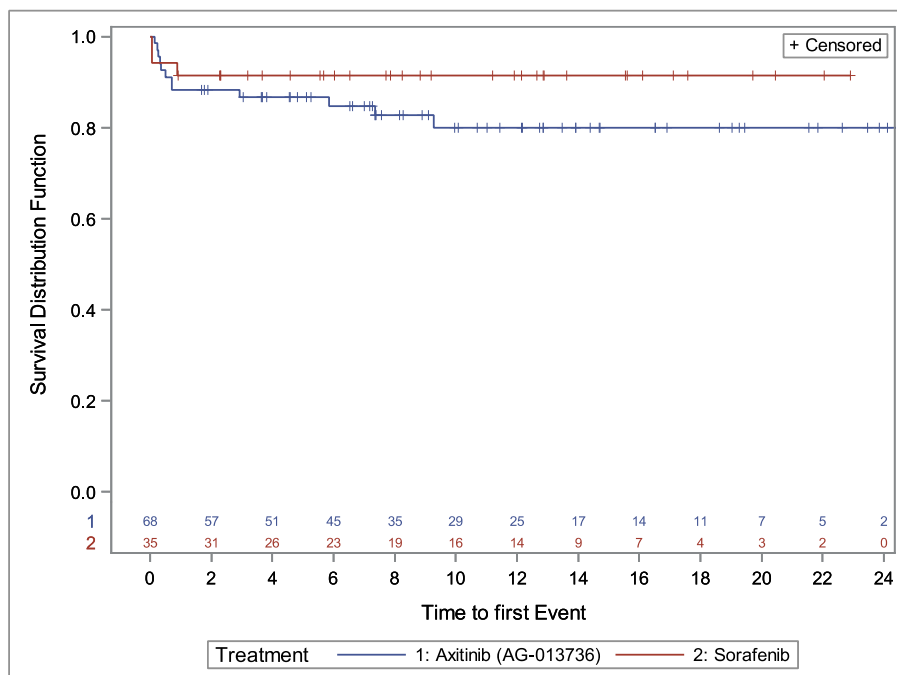


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für **Dysphonie** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

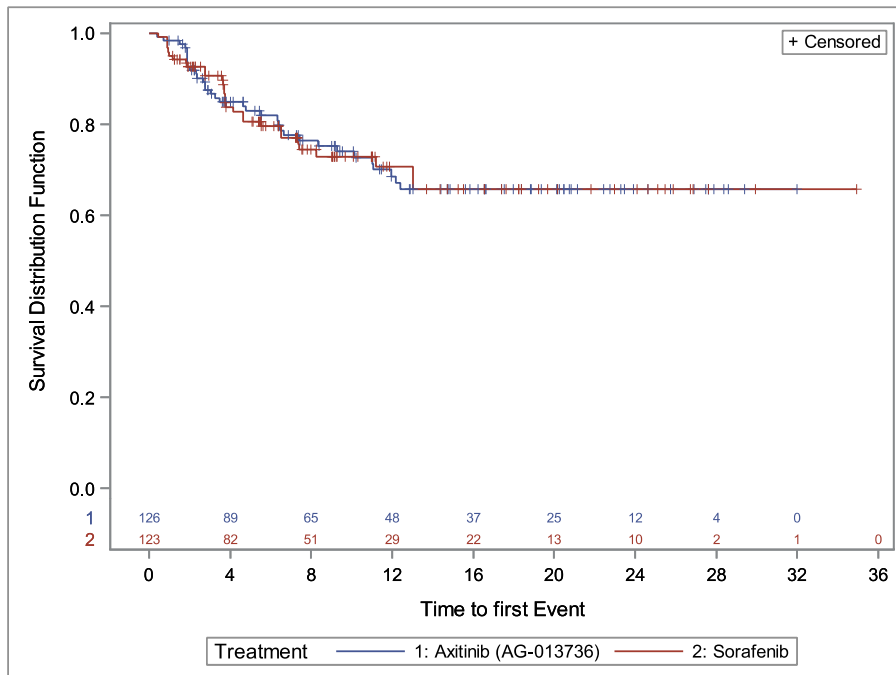


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für **Erbrechen** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

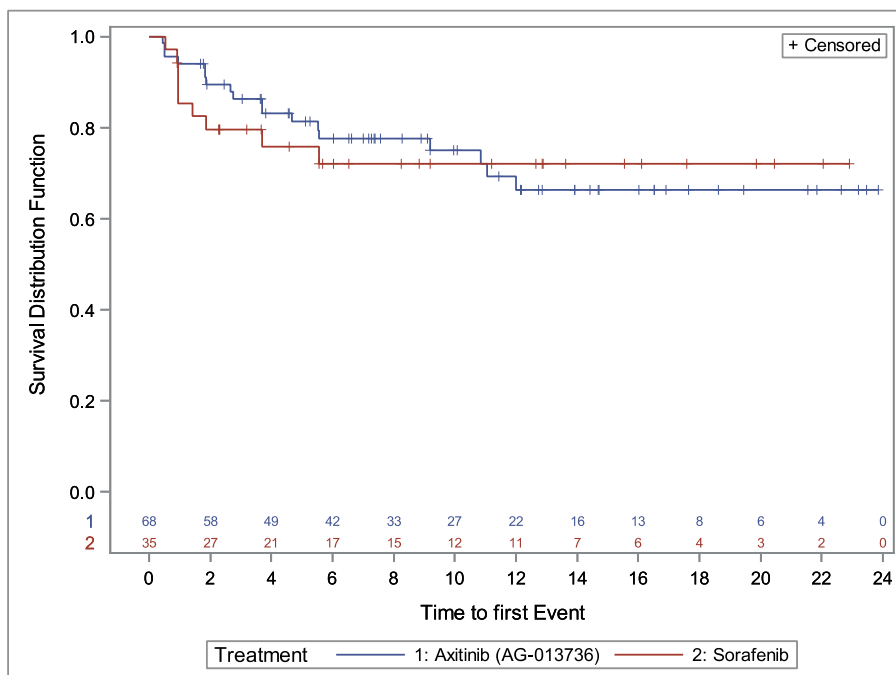


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für **Erbrechen** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

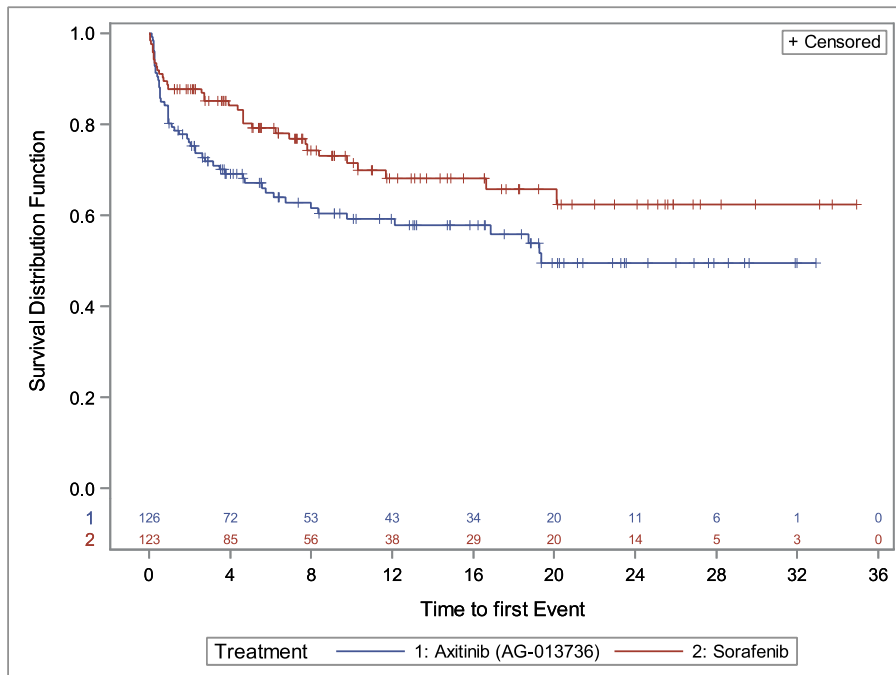


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für **Fatigue** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

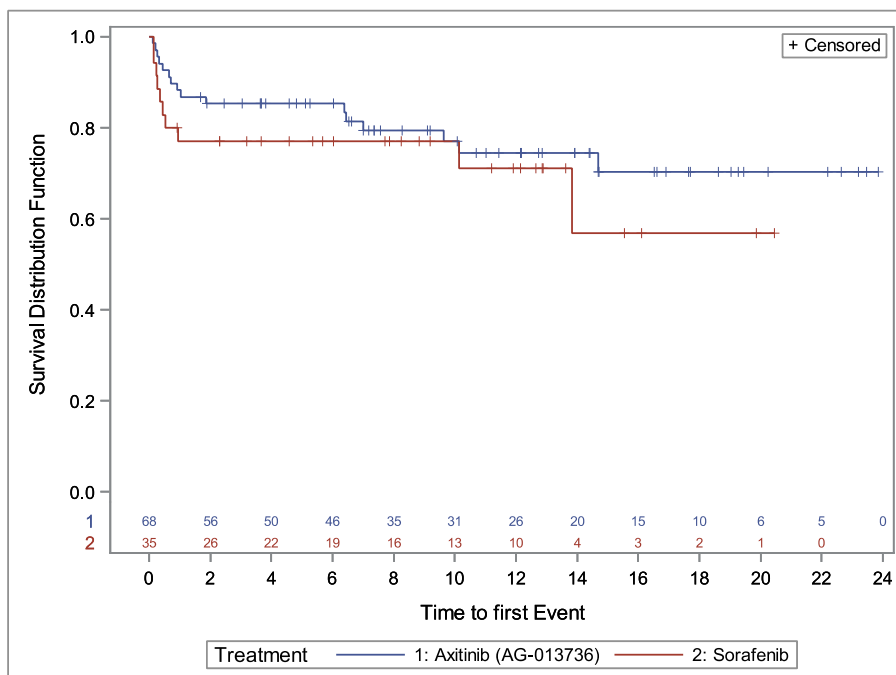


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für **Fatigue** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

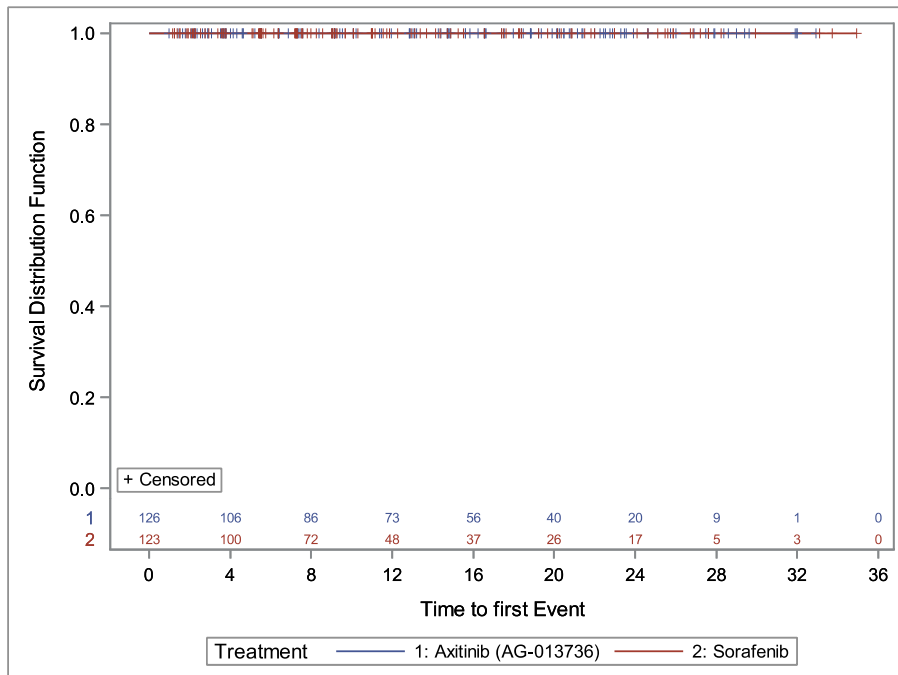


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für **gastrointestinale Perforation** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

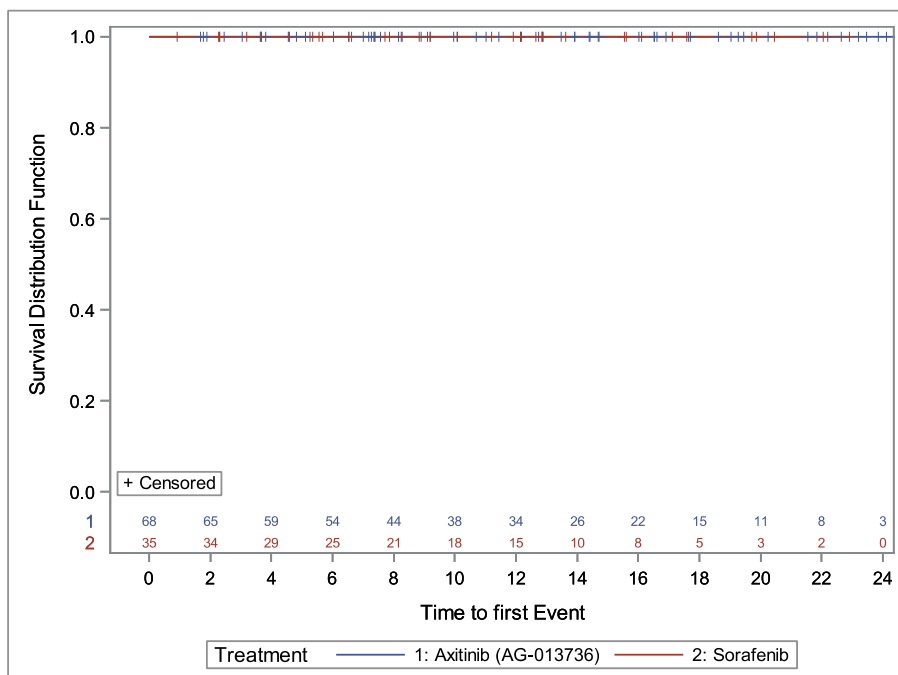


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für **gastrointestinale Perforation** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

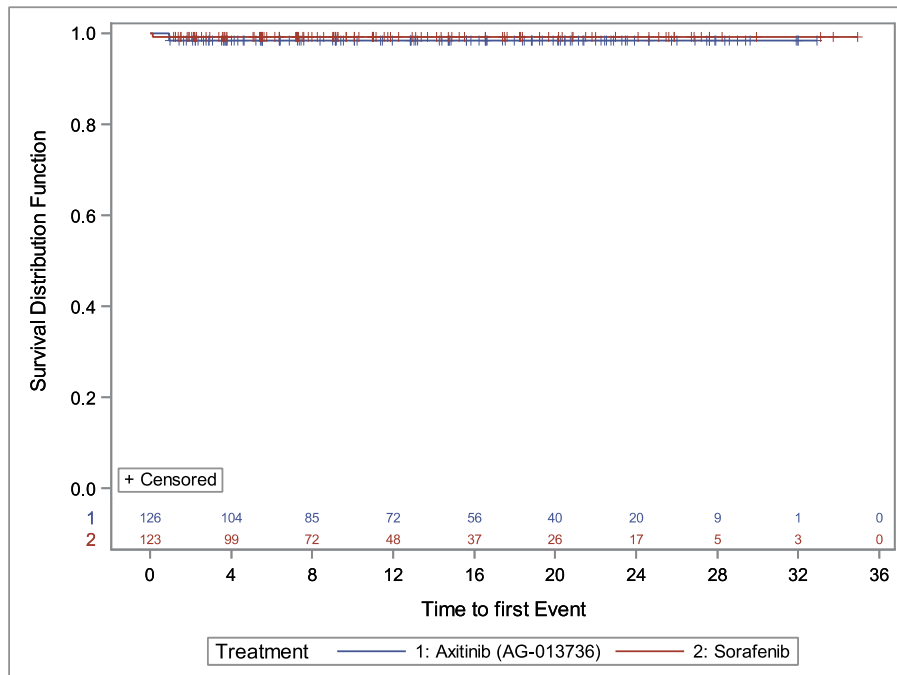


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für **Gewichtsverlust** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

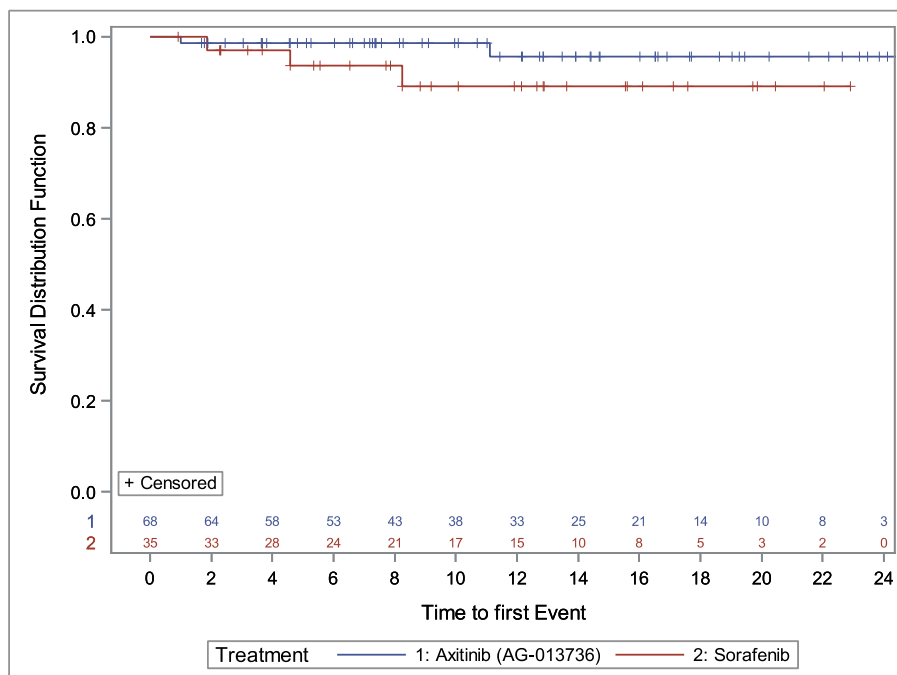


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für **Gewichtsverlust** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

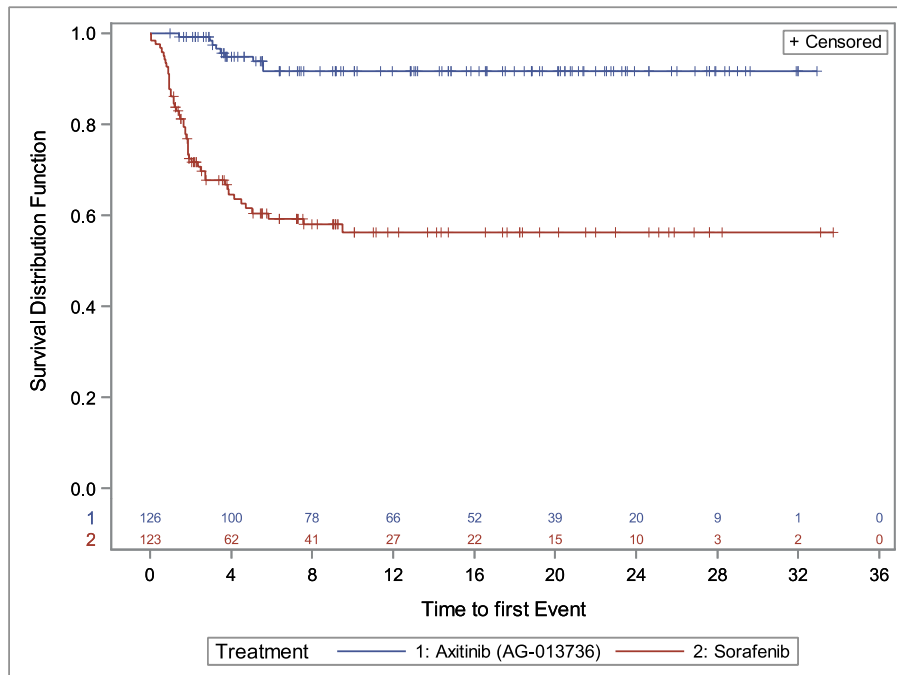


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für **Haarausfall** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

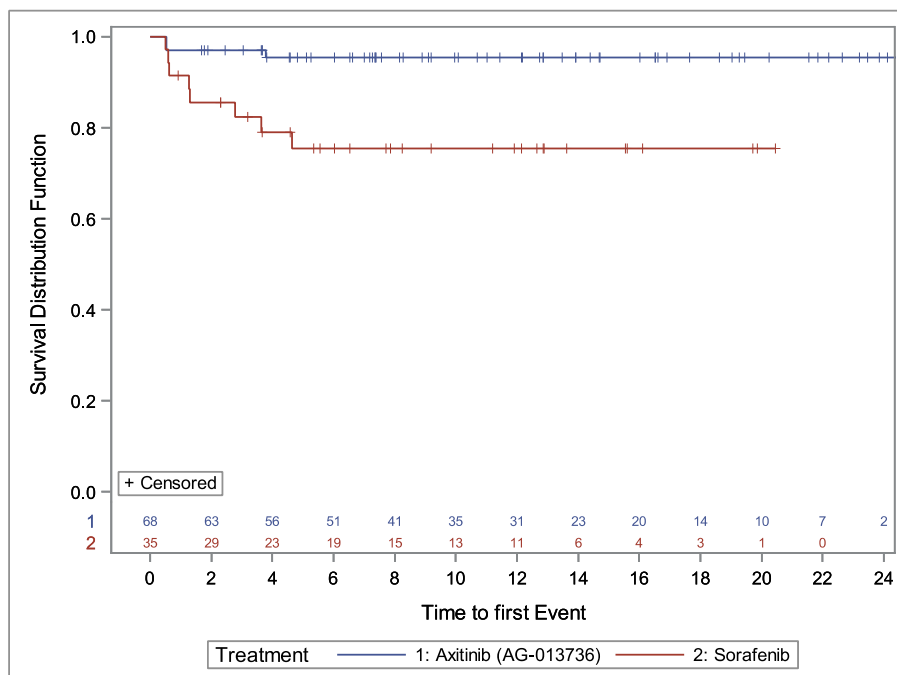


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für **Haarausfall** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

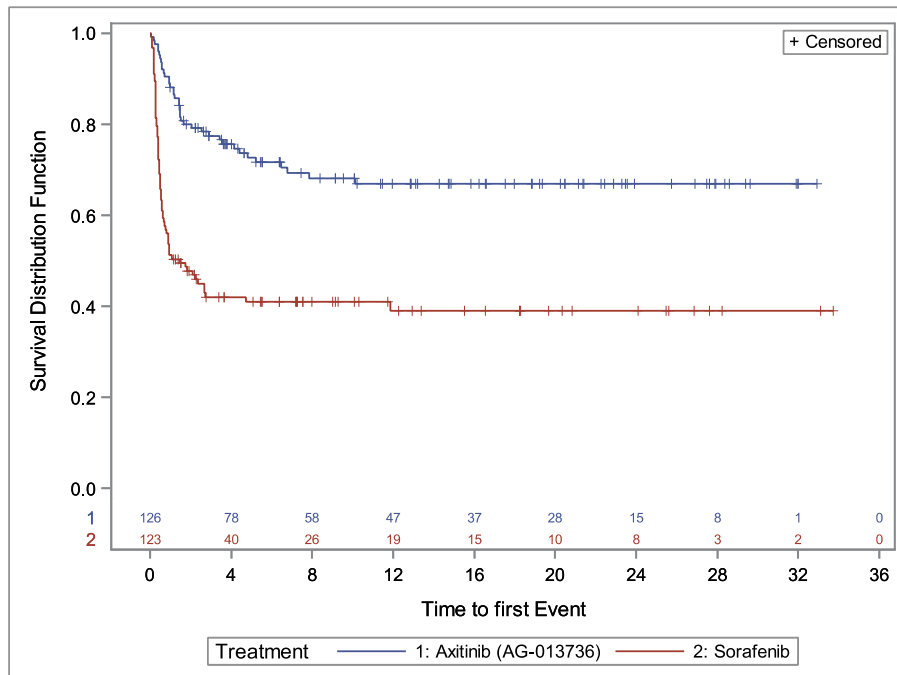


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für **Hand-Fuß-Syndrom** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

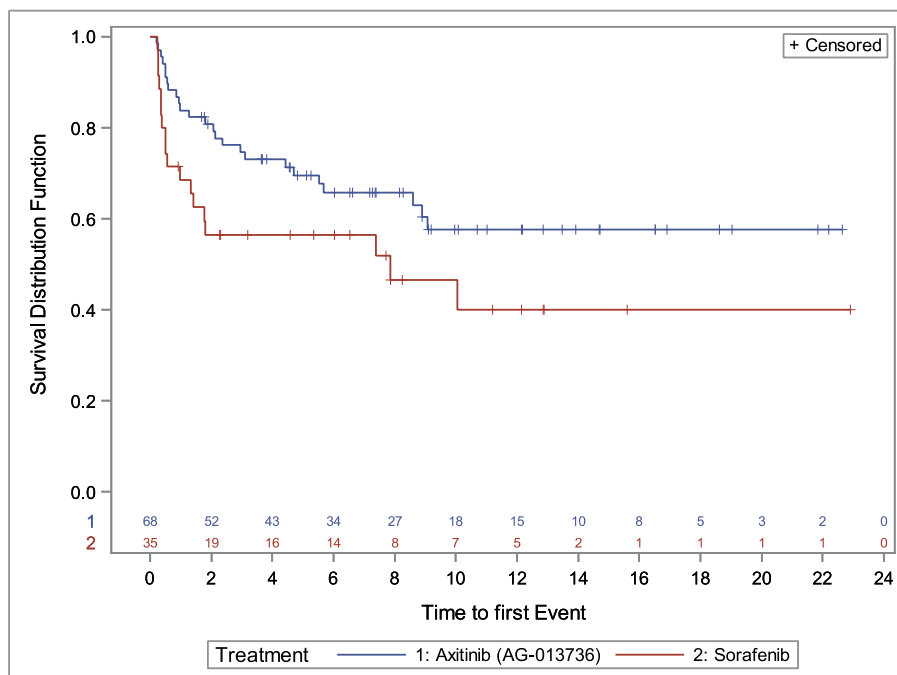


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für **Hand-Fuß-Syndrom** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

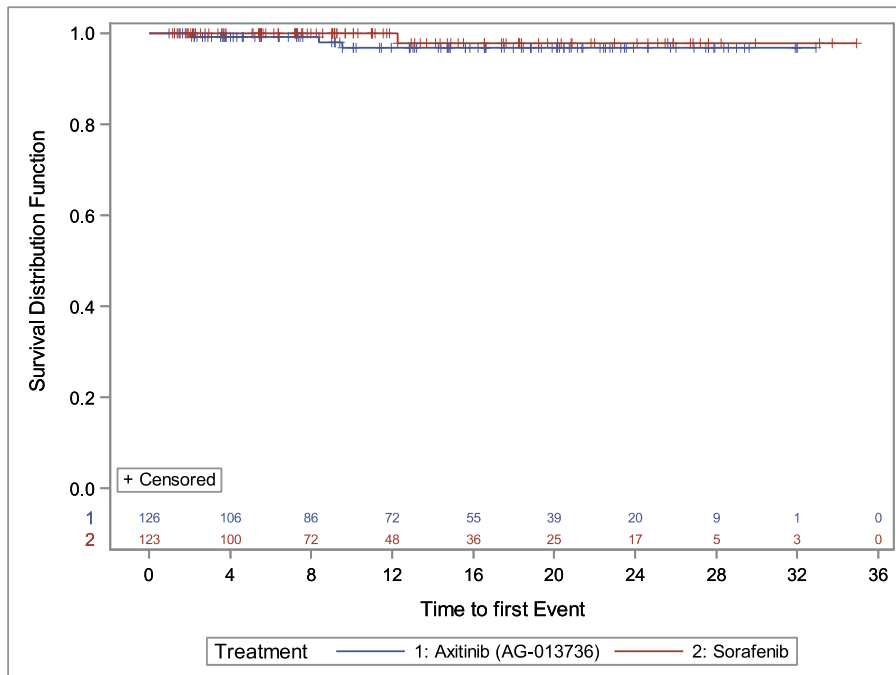


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für **Herzinsuffizienz** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

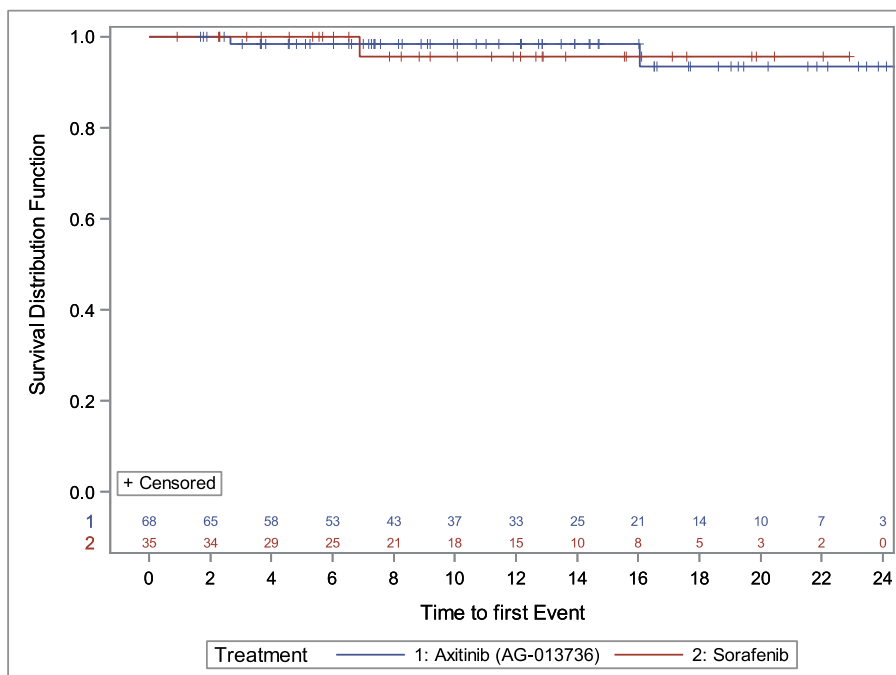


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für **Herzinsuffizienz** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

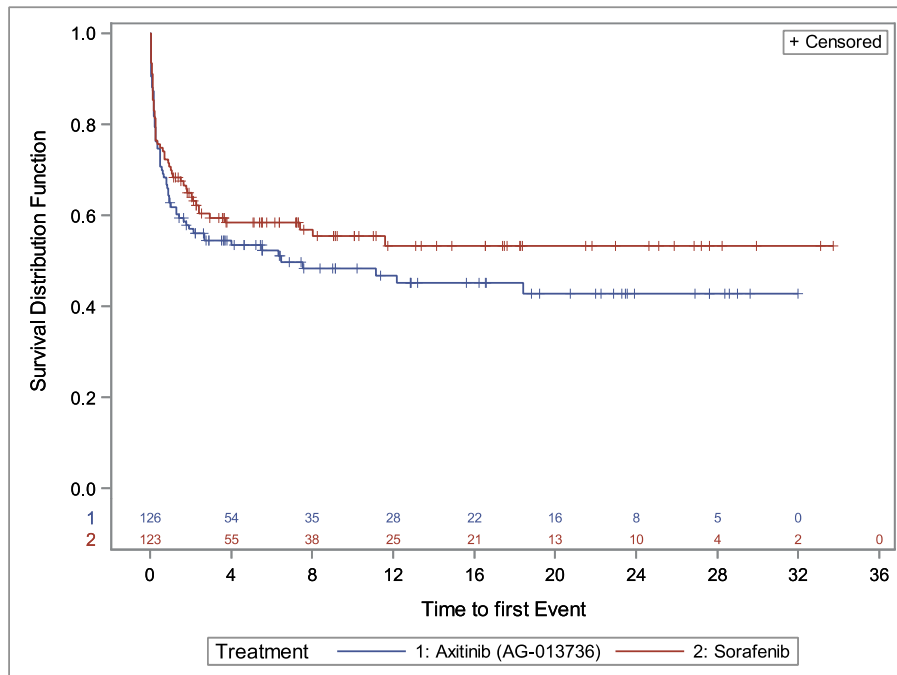


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für **Hypertonie** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

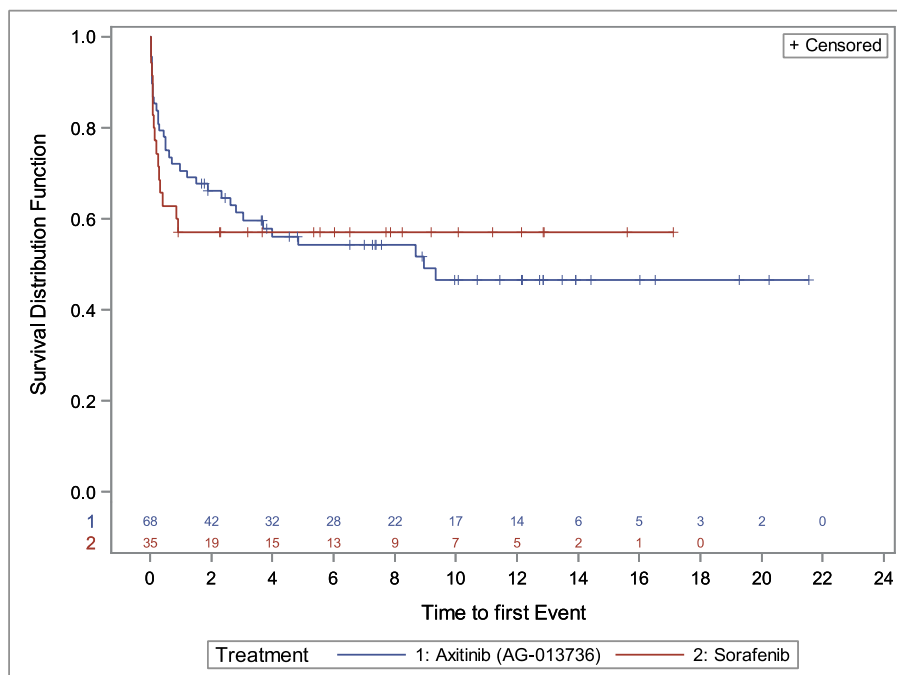


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für **Hypertonie** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

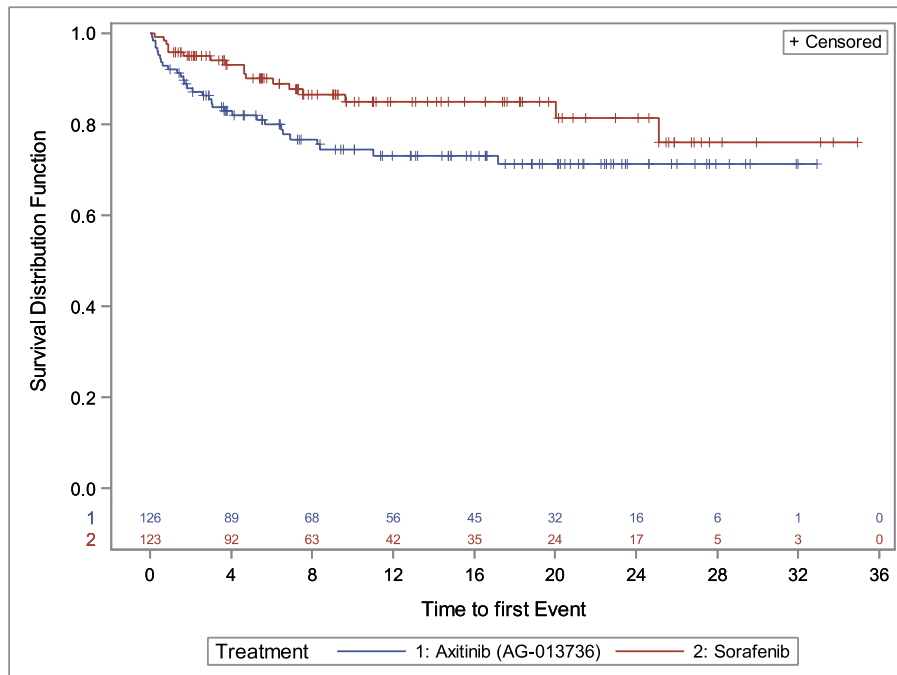


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für **Nausea** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

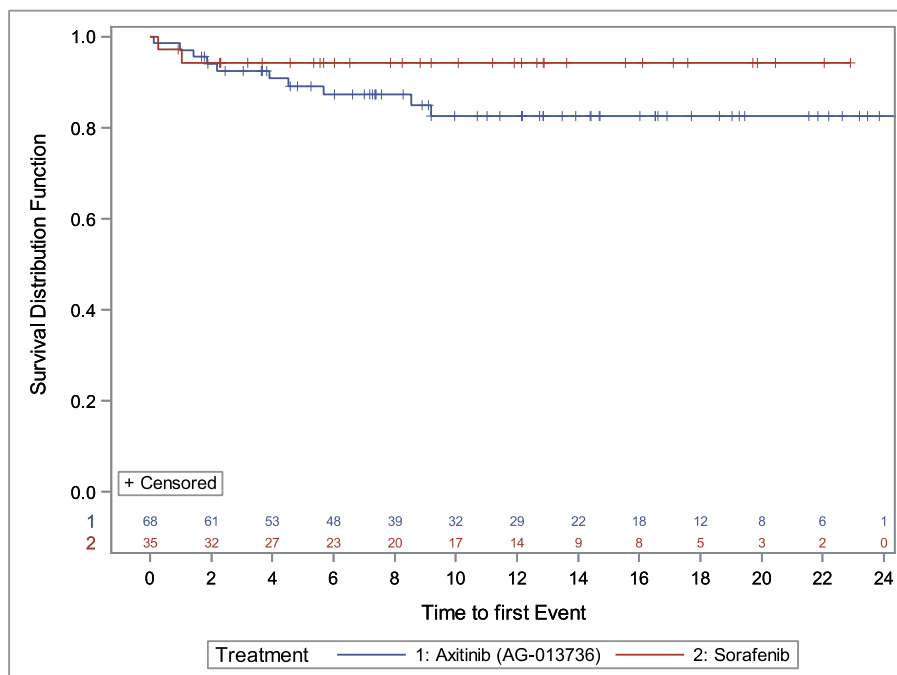


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für **Nausea** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

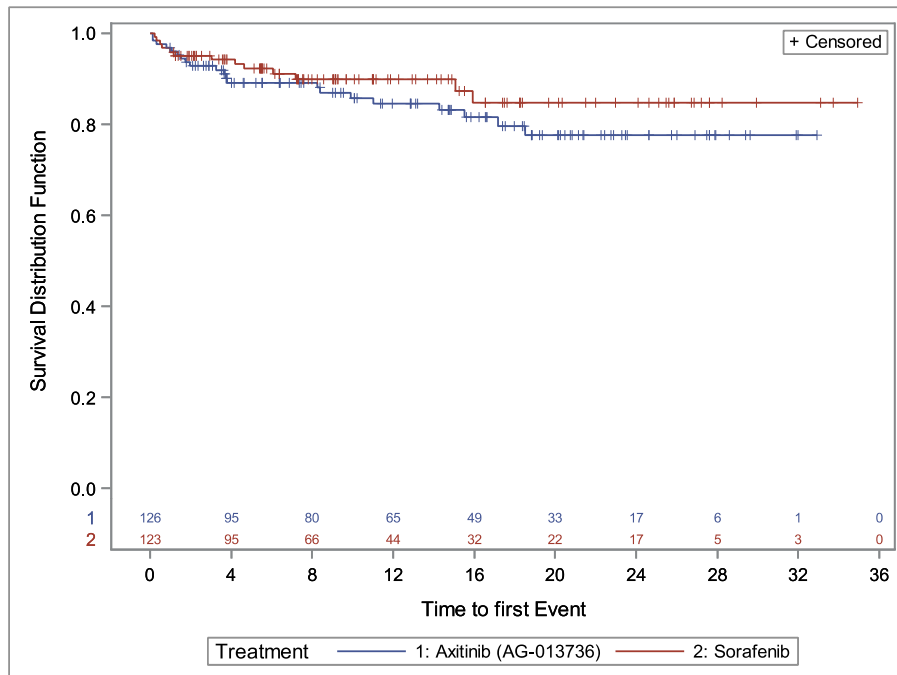


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für **Obstitution** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

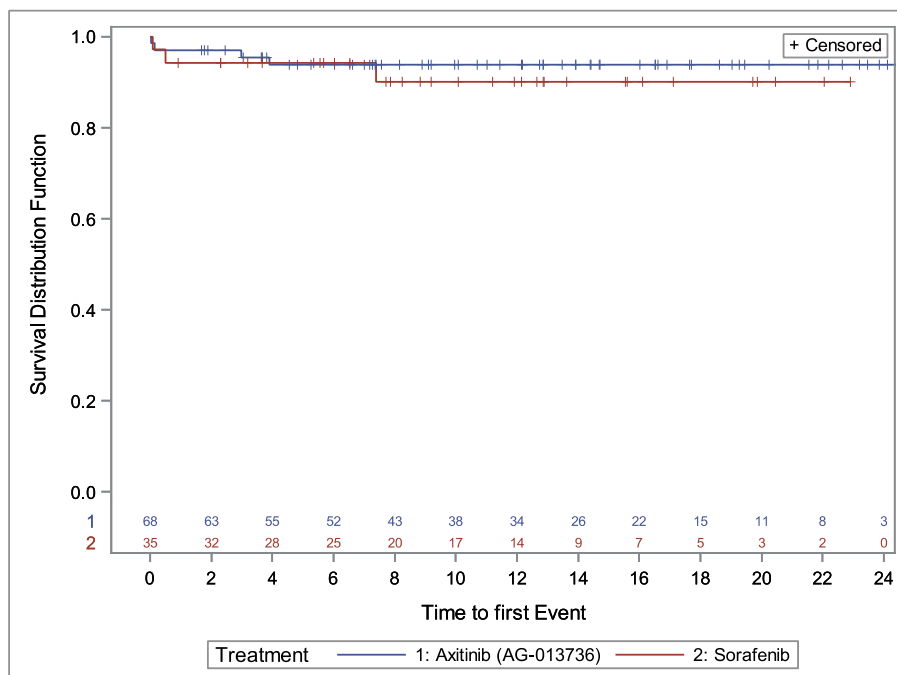


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für **Obstitution** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

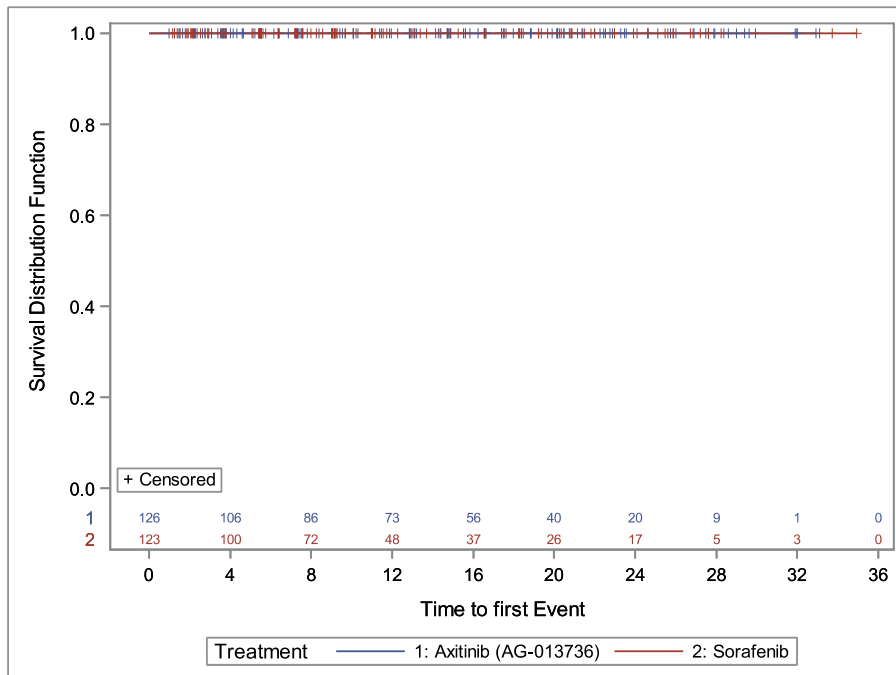


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für **Posterores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

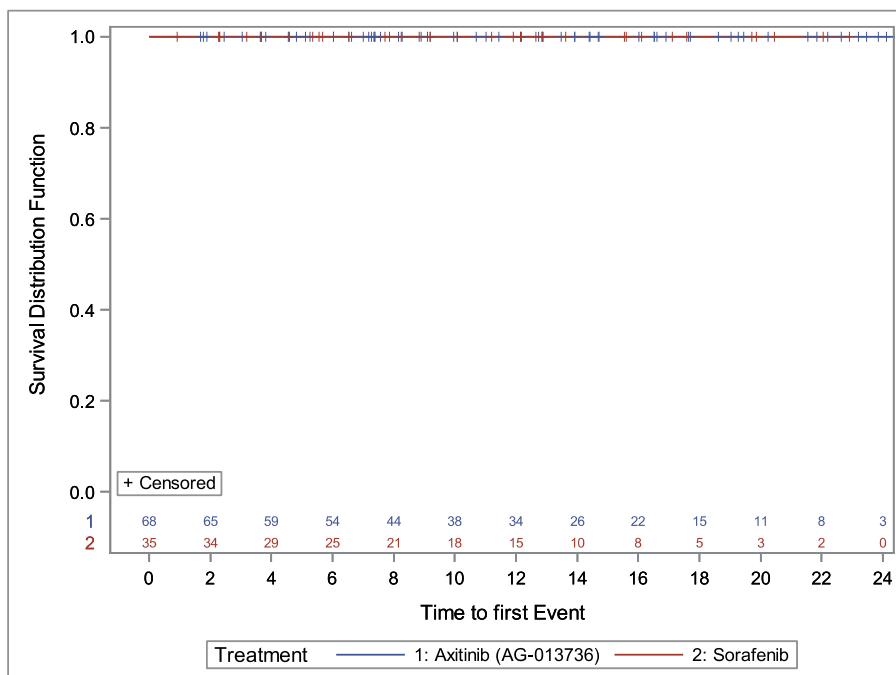


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für **Posterores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

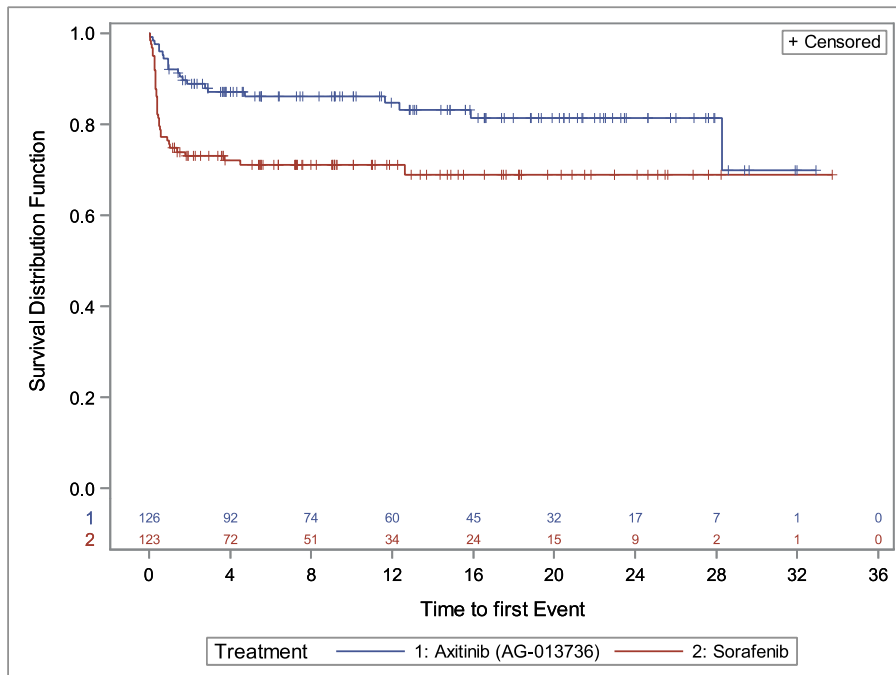


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

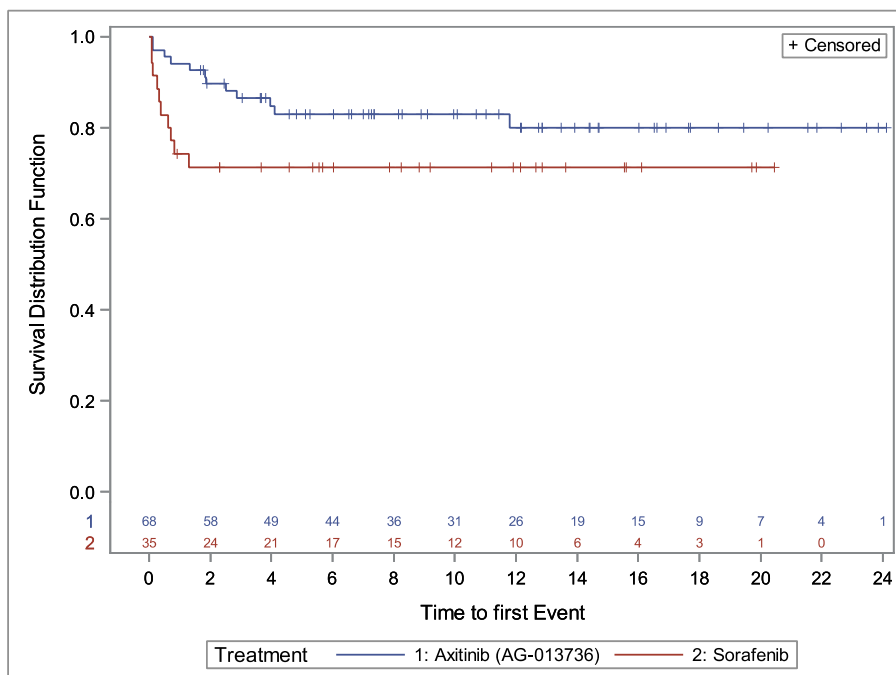


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

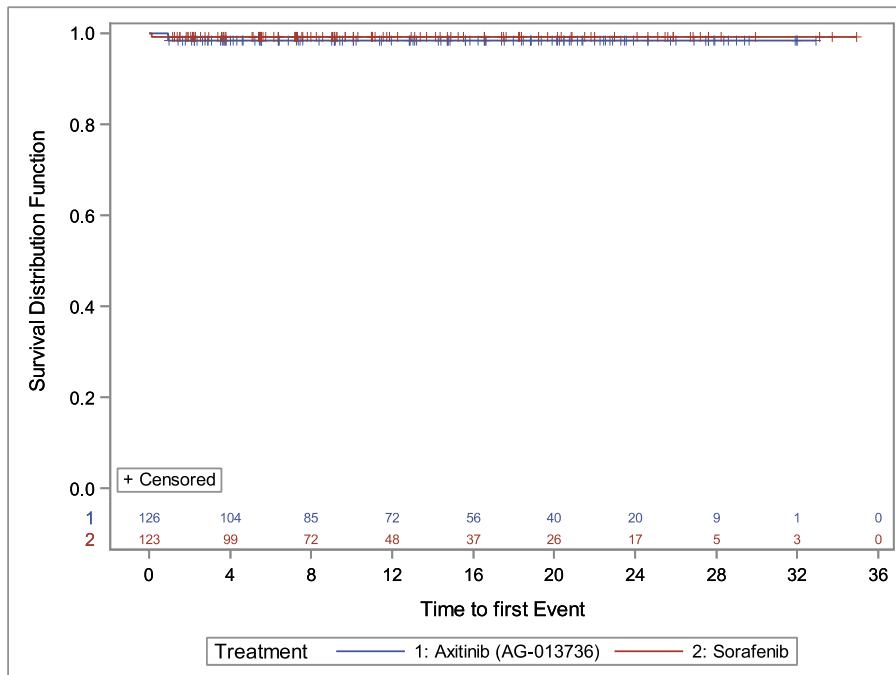


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenüberfunktion** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

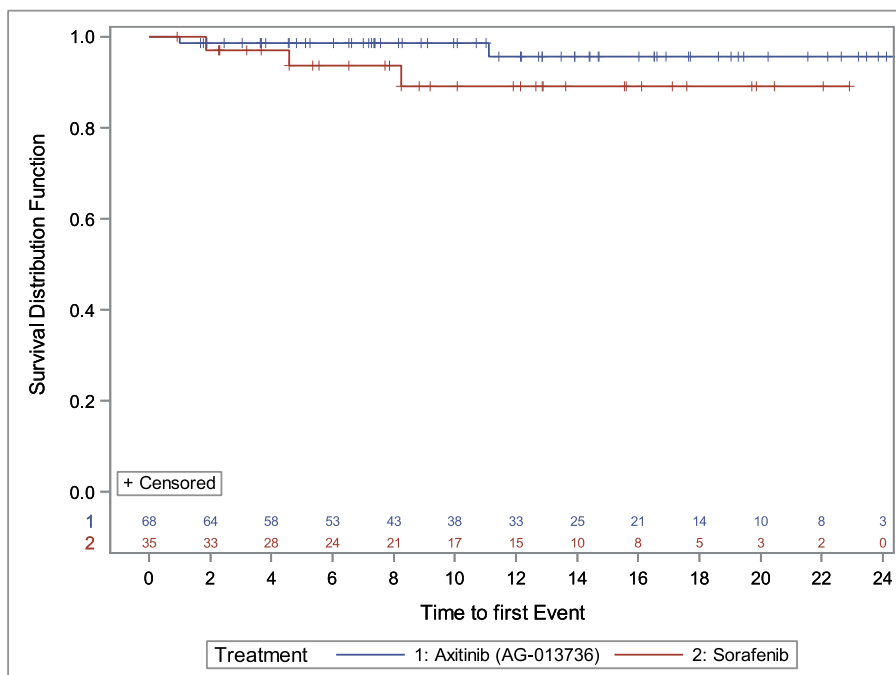


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenüberfunktion** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

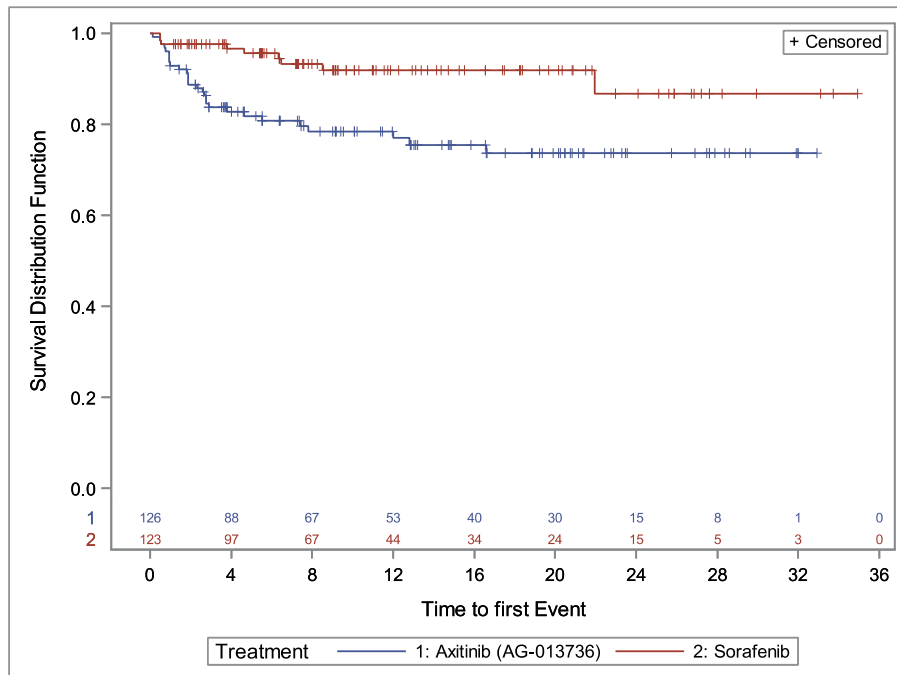


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

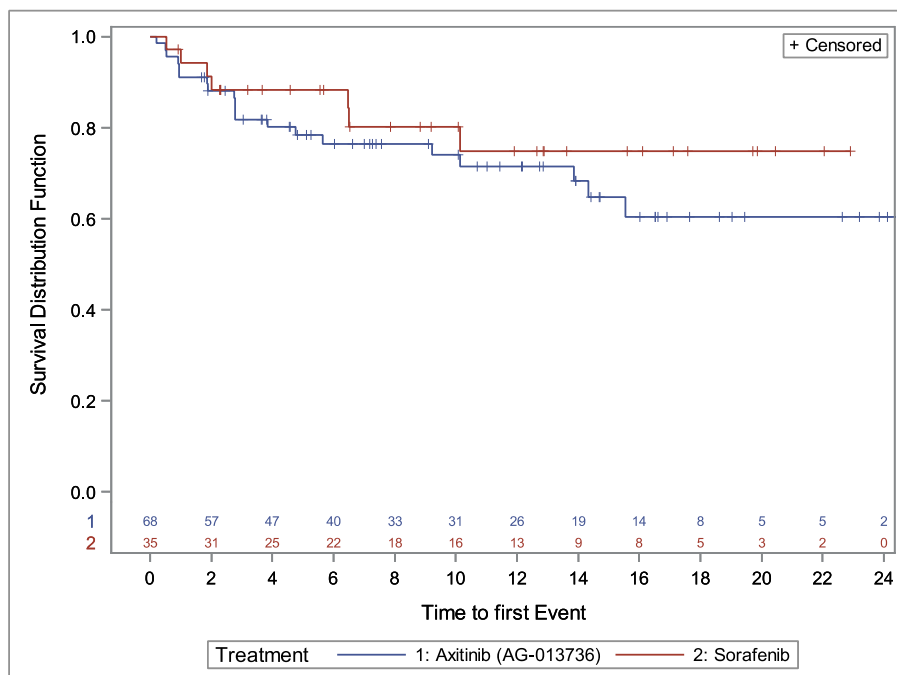


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

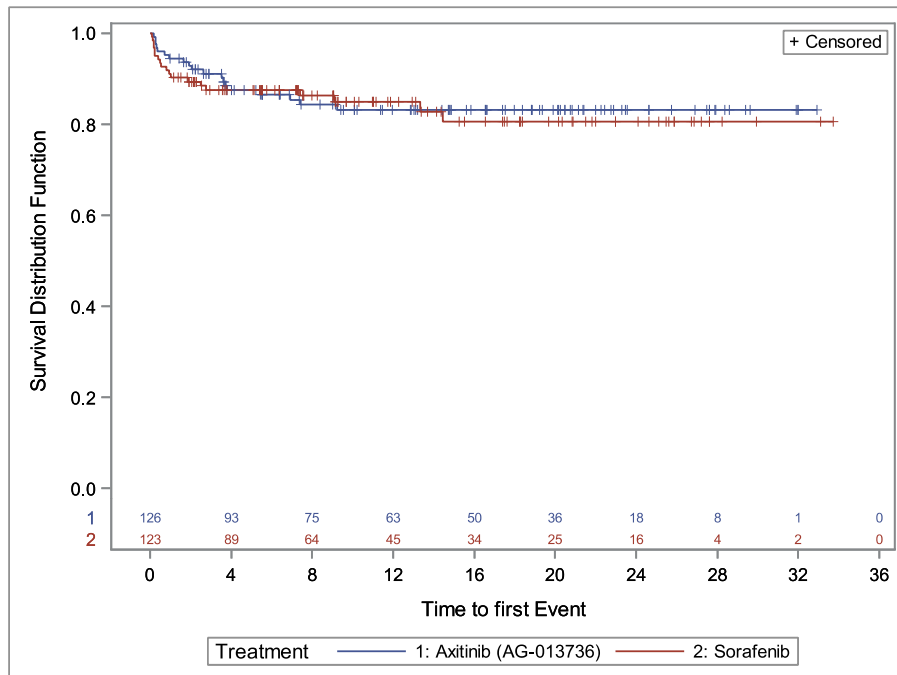


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für **venöse Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

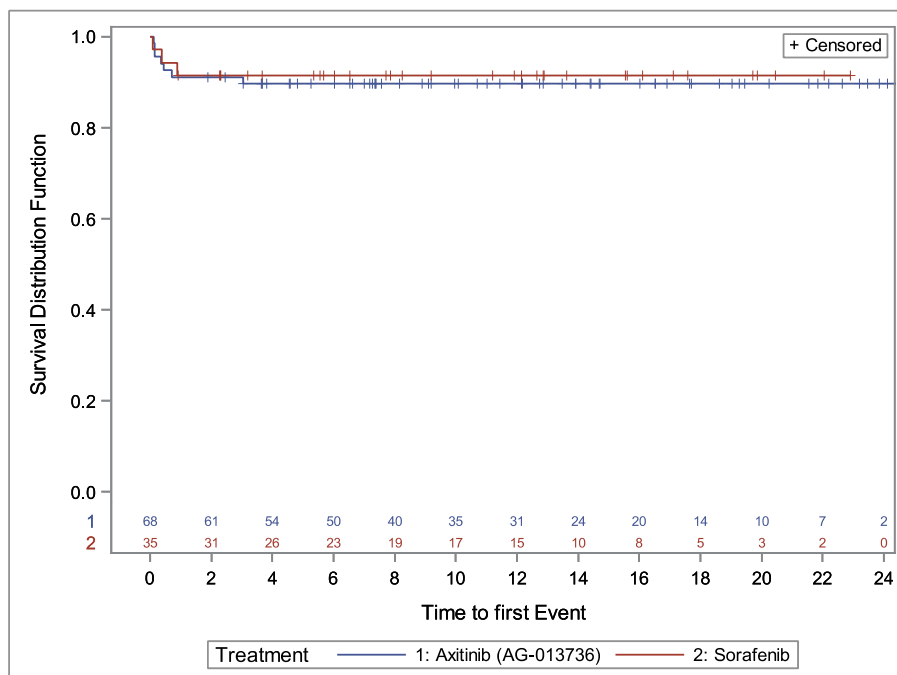


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für **venöse Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

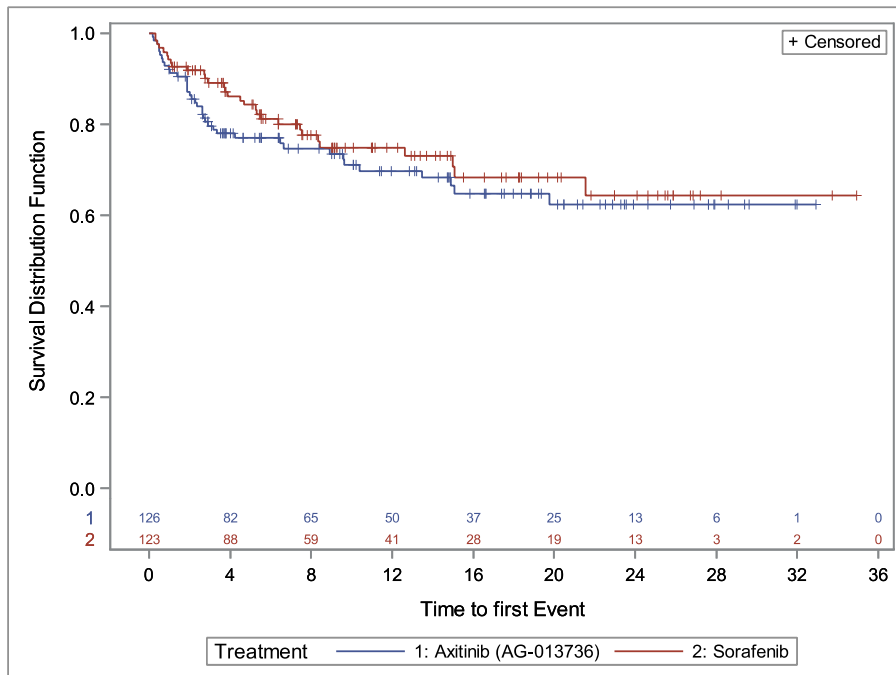


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

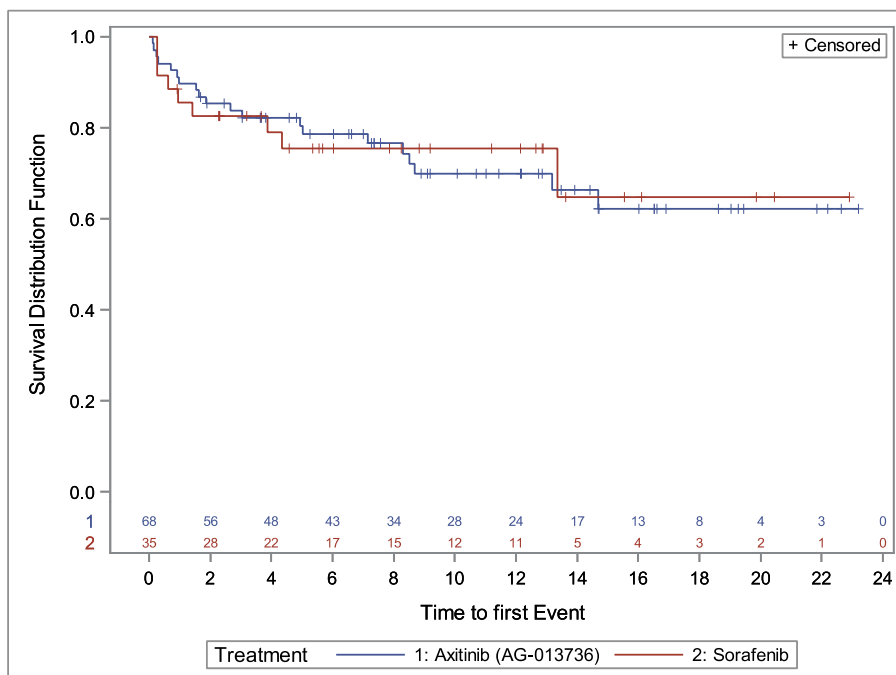


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population), Sensitivitätsanalyse (PFS-Datenschnitt der Studie AXIS)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
SUE								
AXIS Safety- Population ^c	27/126 (21,4)	NE [16,2; NE]	31/123 (25,2)	NE [NE; NE]	0,78 [0,47; 1,31]; 0,3540	0,85 [0,54; 1,34]; 0,4819	-0,04 [-0,14; 0,07]; 0,4810	0,81 [0,45; 1,46]; 0,4815
Therapieabbruch aufgrund von UE								
AXIS Safety- Population ^c	7/126 (5,6)	NE [NE; NE]	9/123 (7,3)	NE [NE; NE]	0,72 [0,27; 1,93]; 0,5062	0,76 [0,29; 1,97]; 0,5723	-0,02 [-0,08; 0,04]; 0,5712	0,75 [0,27; 2,07]; 0,5720
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4								
AXIS Safety- Population ^c	74/126 (58,7)	5,5 [3,2; 8,3]	82/123 (66,7)	2,8 [1,1; 5,5]	0,77 [0,56; 1,05]; 0,0997	0,88 [0,73; 1,07]; 0,1968	-0,08 [-0,2; 0,04]; 0,1938	0,71 [0,42; 1,19]; 0,1962
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	4,88 [0,24; 100,66]; 0,3045	0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2424	4,96 [0,24; 104,37]; 0,3029
Asthenie								
AXIS Safety- Population ^c	11/126 (8,7)	NE [NE; NE]	8/123 (6,5)	NE [NE; NE]	1,30 [0,52; 3,24]; 0,5738	1,34 [0,56; 3,22]; 0,5102	0,02 [-0,04; 0,09]; 0,5072	1,38 [0,53; 3,54]; 0,5097

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Blutungen								
AXIS Safety- Population ^c	24/126 (19,0)	NE [NE; NE]	17/123 (13,8)	NE [NE; NE]	1,34 [0,72; 2,51]; 0,3552	1,38 [0,78; 2,44]; 0,2696	0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2643	1,47 [0,74; 2,89]; 0,2680
Diarrhö								
AXIS Safety- Population ^c	62/126 (49,2)	7,5 [4,6; 15,4]	56/123 (45,5)	10,8 [4,4; NE]	0,95 [0,66; 1,37]; 0,7829	1,08 [0,83; 1,41]; 0,5617	0,04 [-0,09; 0,16]; 0,5609	1,16 [0,7; 1,91]; 0,5613
Dysphonie								
AXIS Safety- Population ^c	38/126 (30,2)	NE [NE; NE]	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	2,75 [1,51; 5,00]; 0,0006	2,47 [1,44; 4,26]; 0,0011	0,18 [0,08; 0,28]; 0,0004	3,11 [1,61; 6,02]; 0,0008
Erbrechen								
AXIS Safety- Population ^c	16/126 (12,7)	NE [NE; NE]	10/123 (8,1)	NE [NE; NE]	1,54 [0,70; 3,39]; 0,2826	1,56 [0,74; 3,31]; 0,2439	0,05 [-0,03; 0,12]; 0,2362	1,64 [0,71; 3,78]; 0,2421
Fatigue								
AXIS Safety- Population ^c	46/126 (36,5)	NE [12,2; NE]	30/123 (24,4)	NE [NE; NE]	1,63 [1,03; 2,59]; 0,0350	1,5 [1,02; 2,2]; 0,0411	0,12 [0,01; 0,23]; 0,0360	1,78 [1,03; 3,08]; 0,0389
Gastrointestinale Perforation								

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	0 [-0,02; 0,02]; > 0,999	n. b.
Gewichtsverlust								
AXIS Safety- Population ^c	25/126 (19,8)	NE [NE; NE]	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,57; 1,77]; 0,9882	1,06 [0,64; 1,77]; 0,8194	0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8193	1,08 [0,57; 2,02]; 0,8193
Haarausfall								
AXIS Safety- Population ^c	6/126 (4,8)	NE [NE; NE]	44/123 (35,8)	NE [9,5; NE]	0,10 [0,04; 0,24]; < 0,0001	0,13 [0,06; 0,3]; < 0,0001	-0,31 [-0,4; -0,22]; < 0,0001	0,09 [0,04; 0,22]; < 0,0001
Hand-Fuß-Syndrom								
AXIS Safety- Population ^c	37/126 (29,4)	NE [NE; NE]	71/123 (57,7)	1,5 [0,7; 11,9]	0,35 [0,23; 0,52]; < 0,0001	0,51 [0,37; 0,69]; < 0,0001	-0,28 [-0,4; -0,17]; < 0,0001	0,3 [0,18; 0,51]; < 0,0001
Herzinsuffizienz								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,14; 16,96]; 0,7269	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825
Hypertonie								
AXIS Safety- Population ^c	60/126 (47,6)	12,2 [1,9; NE]	52/123 (42,3)	NE [3,7; NE]	1,18 [0,81; 1,71]; 0,3916	1,13 [0,85; 1,48]; 0,3981	0,05 [-0,07; 0,18]; 0,3961	1,24 [0,75; 2,05]; 0,3971

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Nausea								
AXIS Safety- Population ^c	27/126 (21,4)	NE [NE; NE]	14/123 (11,4)	NE [NE; NE]	1,96 [1,03; 3,74]; 0,0373	1,88 [1,04; 3,42]; 0,0374	0,1 [0,01; 0,19]; 0,0305	2,12 [1,05; 4,28]; 0,0351
Obstipation								
AXIS Safety- Population ^c	18/126 (14,3)	NE [NE; NE]	18/123 (14,6)	NE [NE; NE]	0,92 [0,48; 1,77]; 0,8020	0,98 [0,53; 1,79]; 0,9377	0,00 [-0,09; 0,08]; 0,9377	0,97 [0,48; 1,97]; 0,9377
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000	n. b.
Rash								
AXIS Safety- Population ^c	17/126 (13,5)	NE [NE; NE]	36/123 (29,3)	NE [NE; NE]	0,40 [0,22; 0,71]; 0,0012	0,46 [0,27; 0,78]; 0,0035	-0,16 [-0,26; -0,06]; 0,0020	0,38 [0,2; 0,72]; 0,0029
Schilddrüsenüberfunktion								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,96 [0,18; 21,66]; 0,5760	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Schilddrüsenunterfunktion								
AXIS Safety- Population ^c	25/126 (19,8)	NE [NE; NE]	7/123 (5,7)	NE [NE; NE]	3,77 [1,63; 8,73]; 0,0009	3,49 [1,57; 7,76]; 0,0022	0,14 [0,06; 0,22]; 0,0006	4,1 [1,7; 9,88]; 0,0017
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse								
AXIS Safety- Population ^c	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	6,83 [0,36; 130,95]; 0,2020	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1270	7,00 [0,36; 136,94]; 0,1996
Verminderter Appetit								
AXIS Safety- Population ^c	30/126 (23,8)	NE [NE; NE]	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	1,32 [0,77; 2,28]; 0,3112	1,27 [0,79; 2,06]; 0,3269	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3232	1,36 [0,74; 2,5]; 0,3256
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.4.1.1.1 bis 1032.4.1.24.1) (56)								
Datenschnitt AXIS: 31.08.2010								
a: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS								
b: p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Wald-Test								
c: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studie AXIS)								
ARD: Absolute Risk Difference, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b. nicht berechenbar, NE: nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko, SAP: statistischer Analyseplan, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis								

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	4,88 [0,24; 100,66]; 0,3045	0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2424	4,96 [0,24; 104,37]; 0,3029
AXIS Safety- Population ^d	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	2,22 [0,23; 21,88]; 0,4833	2,93 [0,31; 27,77]; 0,3492	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3214	2,98 [0,31; 29,00]; 0,3479
A4061051/2L Safety- Population ^d	3/68 (4,4)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	3,65 [0,19; 68,78]; 0,3871	0,04 [-0,02; 0,11]; 0,1791	3,79 [0,19; 75,54]; 0,3823
Asthenie (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	2/123 (1,6)	NE [NE; NE]	1,28 [0,21; 7,67]; 0,7878	1,46 [0,25; 8,61]; 0,6731	0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6703	1,48 [0,24; 8,99]; 0,6730
AXIS Safety- Population ^d	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	2/123 (1,6)	NE [NE; NE]	1,26 [0,21; 7,58]; 0,7975	1,46 [0,25; 8,61]; 0,6731	0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6703	1,48 [0,24; 8,99]; 0,6730
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3)								

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^c	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	3/123 (2,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,17; 4,18]; 0,8294	0,98 [0,20; 4,74]; 0,9762	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9762	0,98 [0,19; 4,93]; 0,9762
AXIS Safety- Population ^d	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	3/123 (2,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,17; 4,20]; 0,8334	0,98 [0,20; 4,74]; 0,9762	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9762	0,98 [0,19; 4,93]; 0,9762
A4061051/2L Safety- Population ^d	3/68 (4,4)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	3,65 [0,19; 68,78]; 0,3871	0,04 [-0,02; 0,11]; 0,1791	3,79 [0,19; 75,54]; 0,3823
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	12/126 (9,5)	NE [NE; NE]	9/123 (7,3)	NE [NE; NE]	1,15 [0,48; 2,73]; 0,7537	1,30 [0,57; 2,98]; 0,5326	0,02 [-0,05; 0,09]; 0,5301	1,33 [0,54; 3,29]; 0,5321
AXIS Safety- Population ^d	12/126 (9,5)	NE [NE; NE]	10/123 (8,1)	NE [NE; NE]	1,00 [0,43; 2,32]; 0,9972	1,17 [0,53; 2,61]; 0,6989	0,01 [-0,06; 0,08]; 0,6981	1,19 [0,49; 2,86]; 0,6987
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,48 [0,03; 7,73]; 0,5990	0,51 [0,03; 7,98]; 0,6349	-0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6620	0,51 [0,03; 8,36]; 0,6352
Dysphonie (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erbrechen (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	4,88 [0,24; 100,66]; 0,3045	0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2424	4,96 [0,24; 104,37]; 0,3029
AXIS Safety- Population ^d	3/126 (2,4)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	6,83 [0,36; 130,95]; 0,2020	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1270	7,00 [0,36; 136,94]; 0,1996
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	1,57 [0,07; 37,46]; 0,7821	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5752	1,58 [0,06; 39,74]; 0,7818
Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	15/126 (11,9)	NE [NE; NE]	4/123 (3,3)	NE [NE; NE]	3,66 [1,21; 11,06]; 0,0137	3,66 [1,25; 10,72]; 0,0179	0,09 [0,02; 0,15]; 0,0087	4,02 [1,29; 12,48]; 0,0161
AXIS Safety- Population ^d	18/126 (14,3)	NE [NE; NE]	6/123 (4,9)	NE [NE; NE]	2,75 [1,09; 6,97]; 0,0258	2,93 [1,20; 7,13]; 0,0180	0,09 [0,02; 0,17]; 0,0104	3,25 [1,24; 8,49]; 0,0161

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^d	2/68 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	2,61 [0,13; 52,9]; 0,5323	0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3232	2,67 [0,12; 57,13]; 0,5299
Gastrointestinale Perforation (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AXIS Safety- Population ^d	1/126 (0,8)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	2,93 [0,12; 71,22]; 0,5092	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4765	2,95 [0,12; 73,17]; 0,5087
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	1,57 [0,07; 37,46]; 0,7821	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5752	1,58 [0,06; 39,74]; 0,7818
Gewichtsverlust (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	4/126 (3,2)	NE [NE; NE]	2/123 (1,6)	NE [NE; NE]	1,71 [0,31; 9,40]; 0,5304	1,95 [0,36; 10,47]; 0,4348	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,4233	1,98 [0,36; 11,03]; 0,4340
AXIS Safety- Population ^d	7/126 (5,6)	NE [NE; NE]	5/123 (4,1)	NE [28,4; NE]	0,93 [0,29; 3,00]; 0,9051	1,37 [0,45; 4,19]; 0,5848	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5821	1,39 [0,43; 4,50]; 0,5844
A4061051/2L Safety- Population ^d	2/68 (2,9)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,09; 10,54]; 0,9706	1,03 [0,10; 10,96]; 0,9808	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9807	1,03 [0,09; 11,77]; 0,9808
Haarausfall (CTCAE-Grad ≥ 3)								

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	n. b.	0,17 [0,01; 4,16]; 0,2803	-0,03 [-0,1; 0,04]; 0,4121	0,17 [0,01; 4,23]; 0,2784
Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	6/126 (4,8)	NE [NE; NE]	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	0,23 [0,09; 0,57]; 0,0005	0,25 [0,11; 0,60]; 0,0019	-0,14 [-0,22; -0,06]; 0,0005	0,22 [0,09; 0,55]; 0,0014
AXIS Safety- Population ^d	7/126 (5,6)	NE [NE; NE]	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	0,26 [0,11; 0,59]; 0,0006	0,28 [0,13; 0,64]; 0,0022	-0,14 [-0,22; -0,06]; 0,0007	0,24 [0,1; 0,59]; 0,0017
A4061051/2L Safety- Population ^d	4/68 (5,9)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	0,46 [0,12; 1,85]; 0,2626	0,51 [0,14; 1,94]; 0,3257	-0,06 [-0,17; 0,06]; 0,3623	0,48 [0,11; 2,07]; 0,3274
Herzinsuffizienz (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,14; 16,96]; 0,7269	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^d	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,50 [0,14; 16,60]; 0,7405	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,39 [0,02; 6,27]; 0,4919	0,51 [0,03; 7,98]; 0,6349	-0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6620	0,51 [0,03; 8,36]; 0,6352
Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	29/126 (23,0)	NE [NE; NE]	19/123 (15,4)	NE [NE; NE]	1,53 [0,86; 2,73]; 0,1486	1,49 [0,88; 2,51]; 0,1347	0,08 [-0,02; 0,17]; 0,1276	1,64 [0,86; 3,11]; 0,1322
AXIS Safety- Population ^d	33/126 (26,2)	NE [NE; NE]	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	1,59 [0,92; 2,76]; 0,0931	1,53 [0,94; 2,50]; 0,0854	0,09 [-0,01; 0,19]; 0,0785	1,72 [0,93; 3,19]; 0,0828
A4061051/2L Safety- Population ^d	13/68 (19,1)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	1,33 [0,47; 3,74]; 0,5866	1,34 [0,52; 3,45]; 0,5467	0,05 [-0,10; 0,20]; 0,5248	1,42 [0,46; 4,36]; 0,5421
Nausea (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,83 [0,17; 20,17]; 0,6176	1,95 [0,18; 21,26]; 0,5829	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5738	1,97 [0,18; 21,98]; 0,5825
AXIS Safety- Population ^d	4/126 (3,2)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	3,41 [0,38; 30,56]; 0,2437	3,90 [0,44; 34,45]; 0,2201	0,02 [-0,01; 0,06]; 0,1795	4,00 [0,44; 36,30]; 0,2180

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	n. b.	0,33 [0,01; 7,91]; 0,4905	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4711	0,32 [0,01; 8,00]; 0,4900
AXIS Safety- Population ^d	1/126 (0,8)	NE [NE; NE]	1/123 (0,8)	NE [NE; NE]	1,00 [0,06; 16,03]; 0,9990	0,98 [0,06; 15,43]; 0,9864	-0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9864	0,98 [0,06; 15,78]; 0,9864
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rash (CTCAE-Grad ≥ 3)								

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	4/123 (3,3)	NE [NE; NE]	n. b.	0,11 [0,01; 1,99]; 0,1348	-0,03 [-0,07; 0,00]; 0,0660	0,10 [0,01; 1,97]; 0,1319
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	4/123 (3,3)	NE [NE; NE]	n. b.	0,11 [0,01; 1,99]; 0,1348	-0,03 [-0,07; 0,00]; 0,0660	0,10 [0,01; 1,97]; 0,1319
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schilddrüsenüberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	1,57 [0,07; 37,46]; 0,7821	0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5752	1,58 [0,06; 39,74]; 0,7818
Schilddrüsenunterfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
AXIS Safety- Population ^d	0/126 (0,0)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L Safety- Population ^d	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,46 [0,03; 7,42]; 0,5770	0,51 [0,03; 7,98]; 0,6349	-0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6620	0,51 [0,03; 8,36]; 0,6352
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	2/126 (1,6)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	4,88 [0,24; 100,66]; 0,3045	0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2424	4,96 [0,24; 104,37]; 0,3029
AXIS Safety- Population ^d	4/126 (3,2)	NE [NE; NE]	0/123 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	8,79 [0,48; 161,51]; 0,1434	0,03 [0,00; 0,07]; 0,0675	9,07 [0,48; 170,33]; 0,1405
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Verminderter Appetit (CTCAE-Grad ≥ 3)								
AXIS Safety- Population ^c	6/126 (4,8)	NE [NE; NE]	3/123 (2,4)	NE [NE; NE]	1,91 [0,48; 7,64]; 0,3543	1,95 [0,5; 7,63]; 0,3362	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3234	2,00 [0,49; 8,18]; 0,3349
AXIS Safety- Population ^d	6/126 (4,8)	NE [NE; NE]	4/123 (3,3)	NE [NE; NE]	1,29 [0,36; 4,62]; 0,6976	1,46 [0,42; 5,06]; 0,5468	0,02 [-0,03; 0,06]; 0,5429	1,49 [0,41; 5,41]; 0,5464

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

	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	ARD [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]				
A4061051/2L Safety- Population ^d	0/68 (0,0)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	n. b.	0,1 [0,01; 2,12]; 0,1411	-0,06 [-0,14; 0,03]; 0,1898	0,1 [0; 2,1]; 0,1370

Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS (Tabellen 1032.4.1.4.1.3 bis 1032.4.1.24.3 und 1032.4.2.4.1.3 bis 1032.4.2.24.3) und A4061051/2L (Tabellen 1051.4.4.3 bis 1051.4.24.3) (56, 57)

Datenschnitt AXIS: 31.08.2010 und 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011

a: HR [95 %-KI] basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS

b: p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Wald-Test

c: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studie AXIS), Datenschnitt: 31.08.2010

d: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (SAP der Studien AXIS und A4061051/2L), Datenschnitt AXIS: 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011

ARD: Absolute Risk Difference, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b. nicht berechenbar, NE: nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SAP: statistischer Analyseplan, UE: unerwünschtes Ereignis

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf dem früheren Datenschnitt der Studie AXIS zeigt die Robustheit der Ergebnisse (vergleiche Tabelle 4-38).

Die Betrachtung der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 bestätigt im Wesentlichen die Analyse der UE aller Grade (vergleiche Tabelle 4-39). Dysphonie mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat in keinem der Behandlungsarme auf. Bei Betrachtung der UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigen sich bei Haarausfall, Rash und Schilddrüsenunterfunktion keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es trat lediglich ein Fall von Haarausfall mit CTCAE-Grad 3 im Sorafenib-Arm der Studie A4061051/2L auf. Schilddrüsenunterfunktion mit CTCAE-Grad 3 trat bei jeweils einem Patienten beider Behandlungsarme der Studie A4061051/2L auf.

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

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen des Endpunkts unerwünschte Ereignisse sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

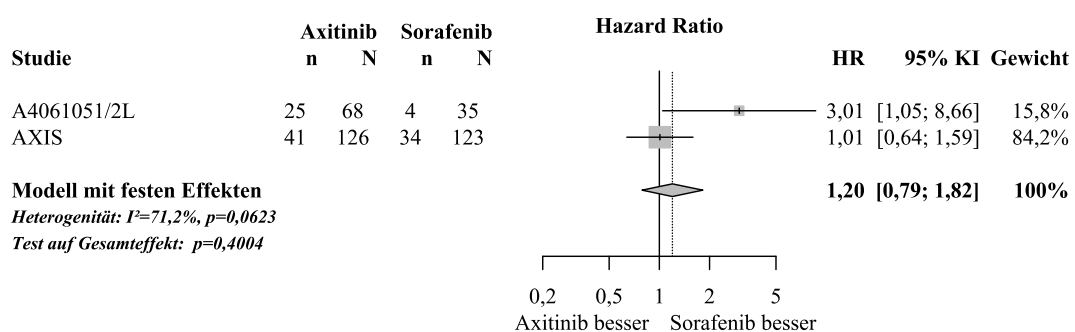


Abbildung 63: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für SUE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit SUE zeigt die Meta-Analyse eine substanziell heterogene Datenlage zwischen den Studien ($I^2 = 71,2\%$; $p = 0,0623$), eine Interpretation des Gesamtschätzers der Meta-Analyse ist daher nicht sinnvoll. In der Studie AXIS zeigt sich

kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,64; 1,59]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 3,01 [1,05; 8,66]).

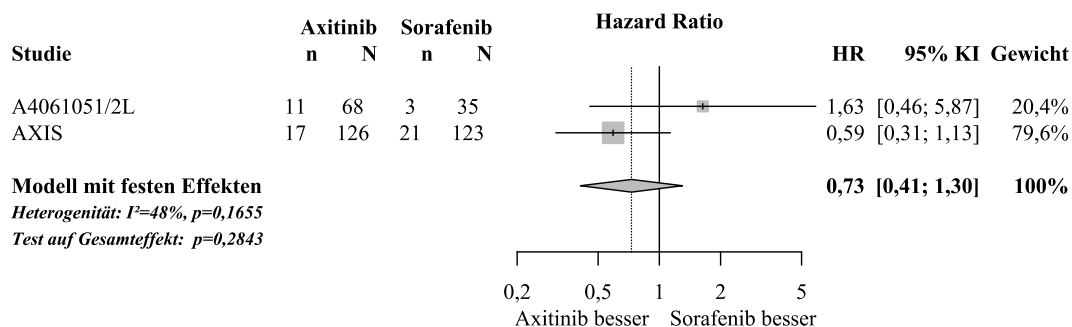


Abbildung 64: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Therapieabbruch aufgrund von UE** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen, ergibt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 48,0\%$; $p = 0,1655$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

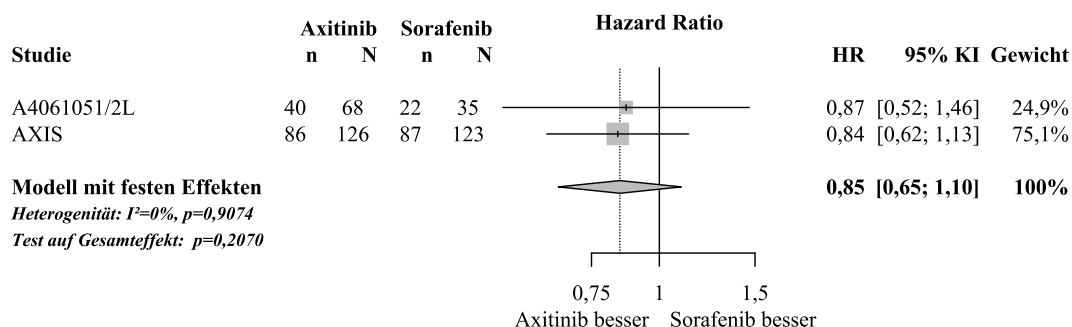


Abbildung 65: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,9074$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

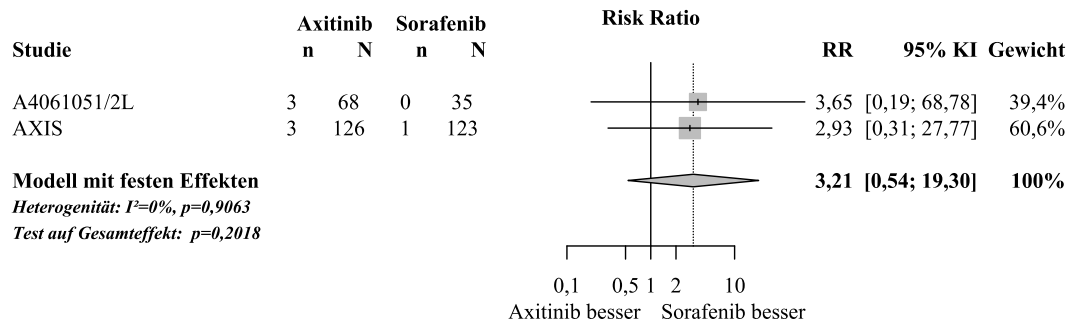


Abbildung 66: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **arterielle Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt arterielle Embolie- und Thromboseereignisse ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Sorafenib-Arm der Studie A4061051/2L keine Meta-Analyse des HR möglich. Führt man die Meta-Analyse anhand des RR durch, so zeigt sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,9063$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

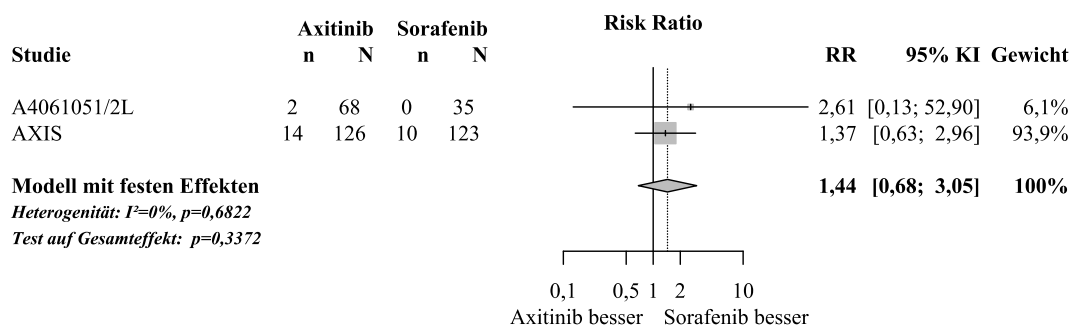


Abbildung 67: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Asthenie** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Asthenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Sorafenib-Arm in der Studie A4061051/2L keine Meta-Analyse des HR möglich. Führt man die Meta-Analyse anhand des RR durch, so zeigt sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6822$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

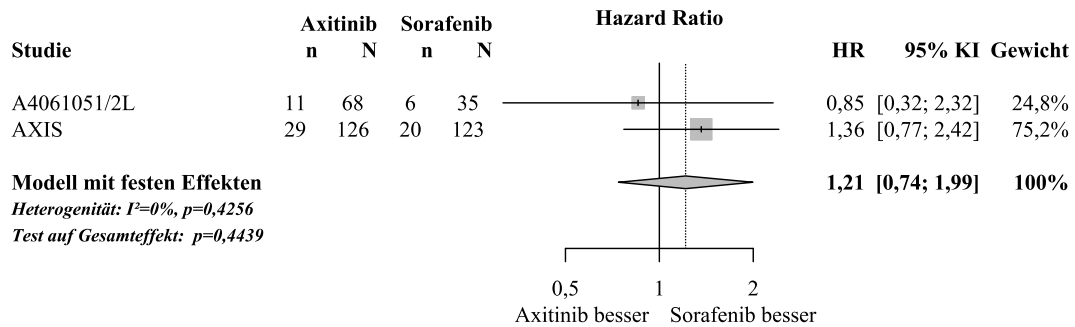


Abbildung 68: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Blutungen** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Blutungen ergibt sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,4256$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

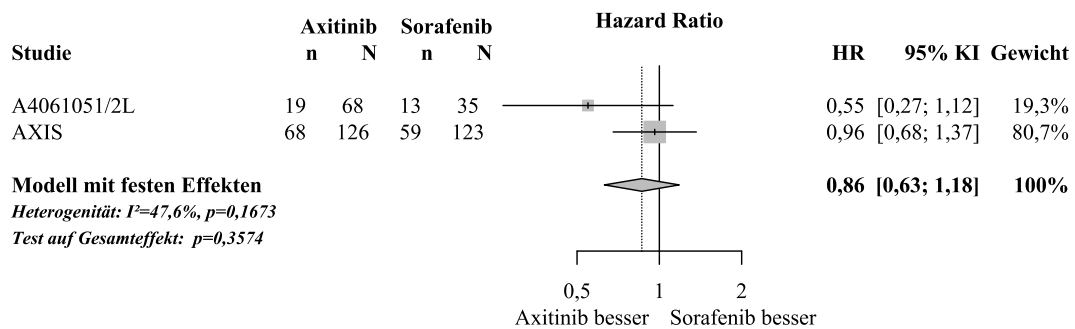


Abbildung 69: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Diarrhö** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Diarrhö ergibt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 47,6\%$; $p = 0,1673$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

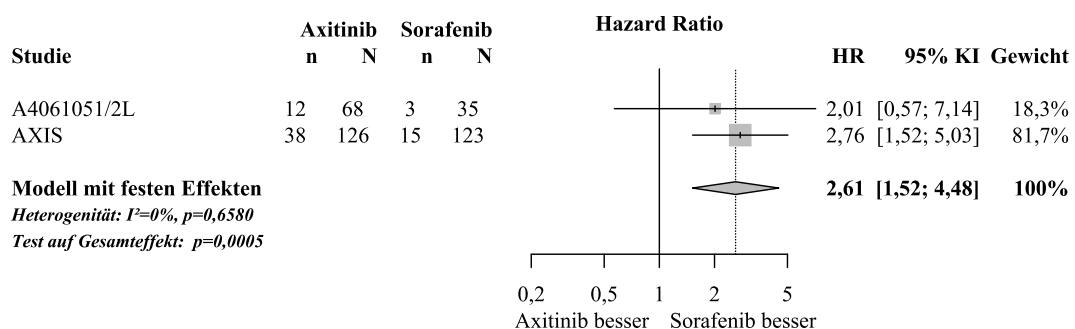


Abbildung 70: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Dysphonie** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Dysphonie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6580$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 2,61 [1,52; 4,48], der p-Wert beträgt 0,0005.

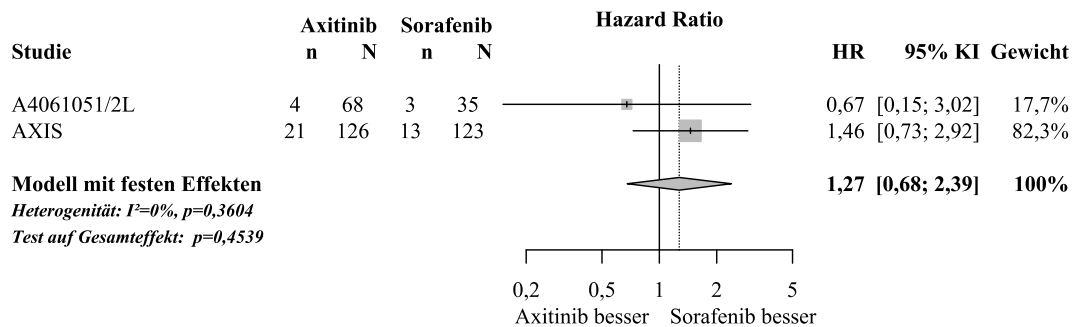


Abbildung 71: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Erbrechen** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Erbrechen ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,3604$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

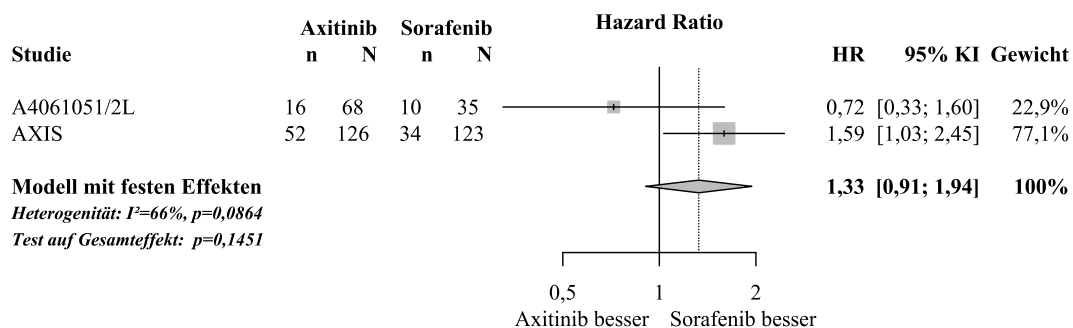


Abbildung 72: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Fatigue** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt die Meta-Analyse bei substanzieller Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 66,0\%$; $p = 0,0864$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Effektschätzer der Einzelstudien sind nicht gleichgerichtet. Der gemeinsame Effektschätzer ist daher nicht sinnvoll interpretierbar.

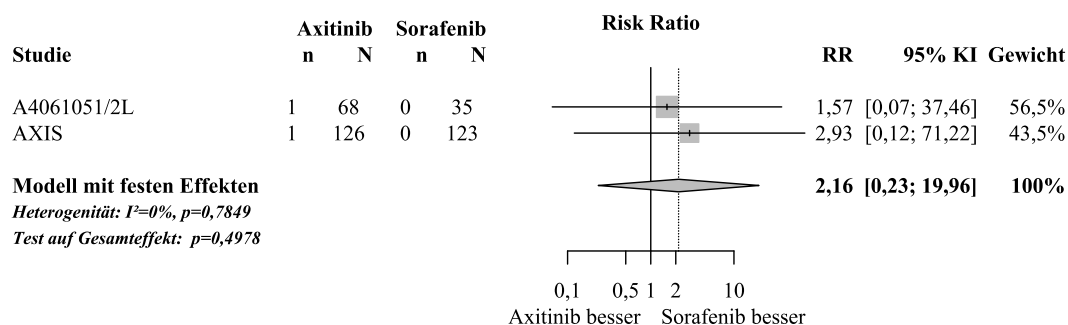


Abbildung 73: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **gastrointestinale Perforation** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt gastrointestinale Perforation ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Sorafenib-Arm in den beiden Studien keine Meta-Analyse des HR möglich. Betrachtet man die Meta-Analyse des RR, so zeigt diese bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,7849$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

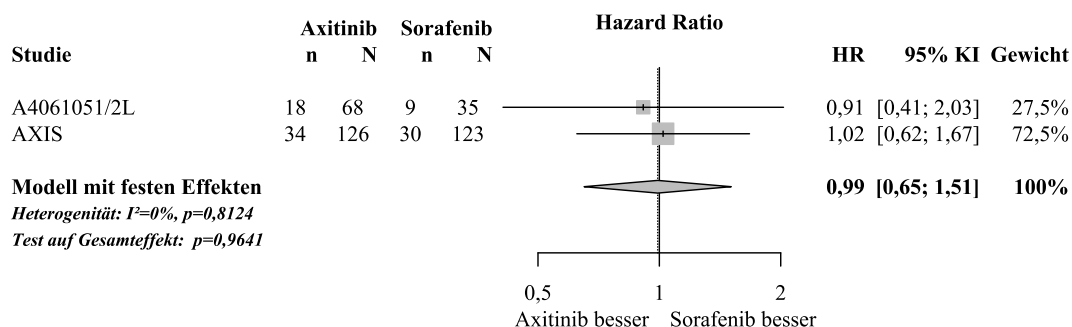


Abbildung 74: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Gewichtsverlust** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Gewichtsverlust zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,8124$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

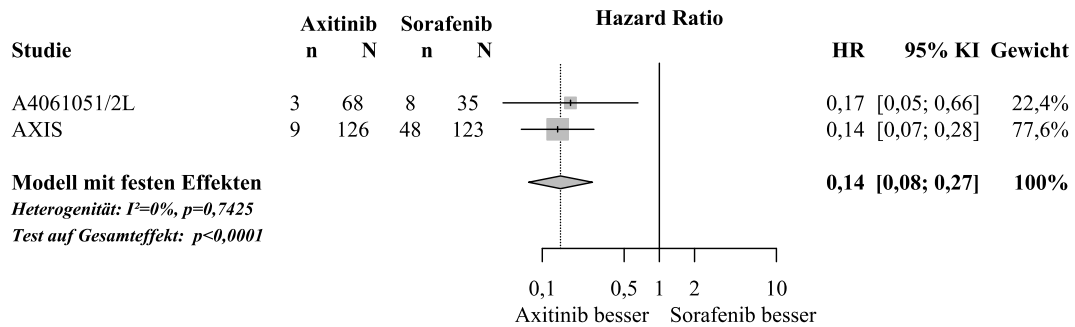


Abbildung 75: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Haarausfall** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Haarausfall ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,7425$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,14 [0,08; 0,27], der p-Wert ist $< 0,0001$.

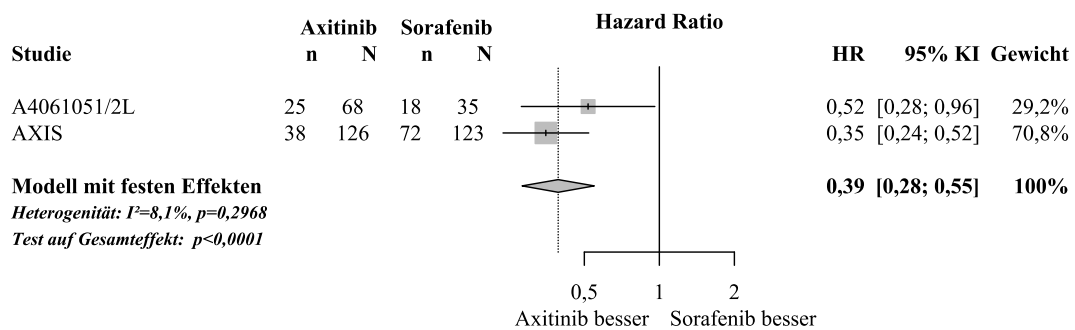


Abbildung 76: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Hand-Fuß-Syndrom** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 8,1\%$; $p = 0,2968$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 0,39 [0,28; 0,55], der p-Wert ist $< 0,0001$.

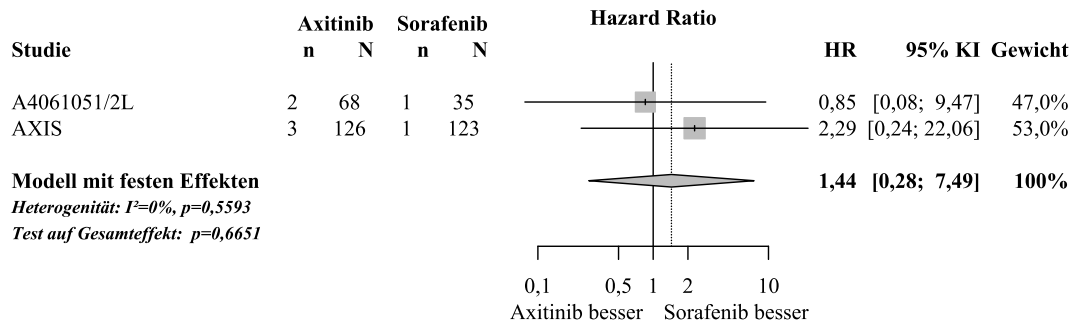


Abbildung 77: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Herzinsuffizienz** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Herzinsuffizienz ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5593$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

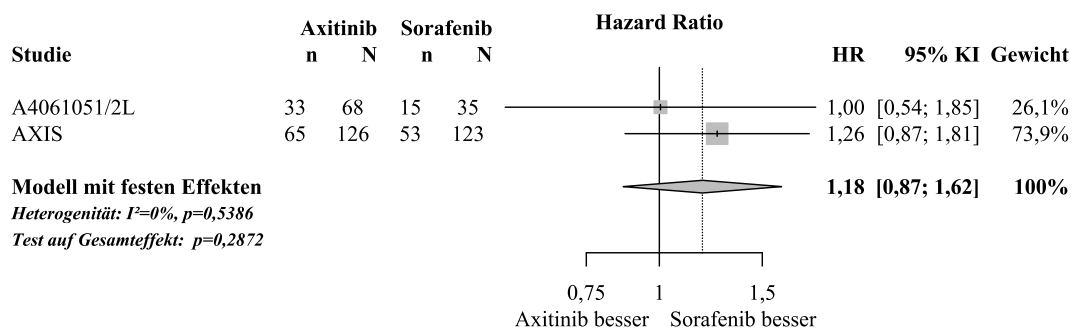


Abbildung 78: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Hypertonie** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Hypertonie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5386$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

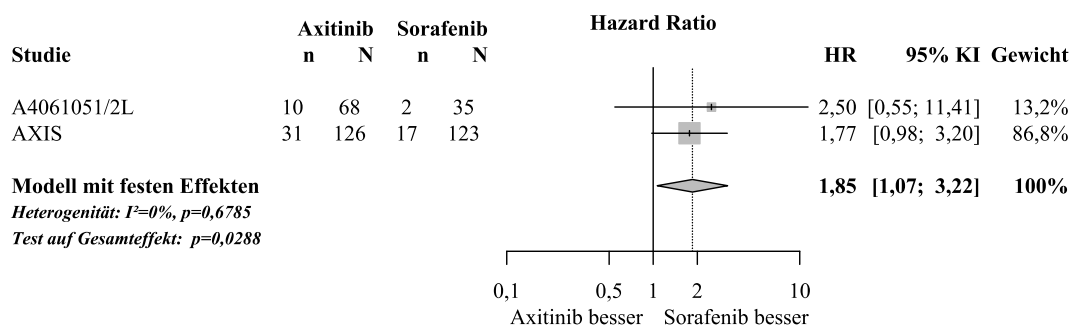


Abbildung 79: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Nausea** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Nausea ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6785$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 1,85 [1,07; 3,22], der p-Wert ist 0,0288.

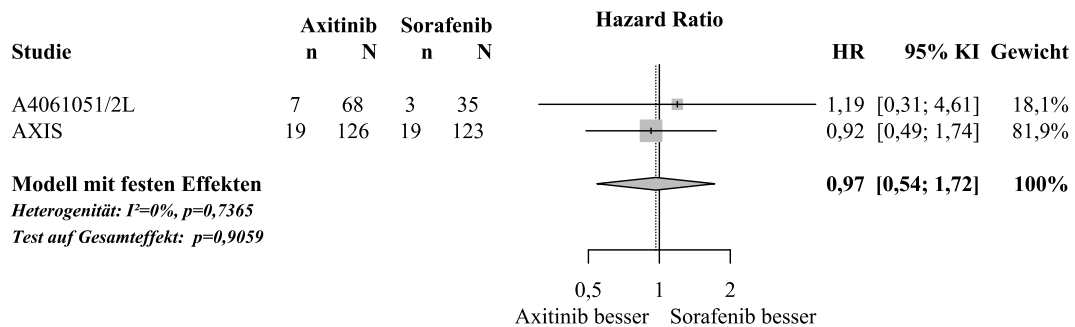


Abbildung 80: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Obstipation** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Obstipation ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,7365$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) ist aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Studien keine Berechnung der Meta-Analyse möglich.

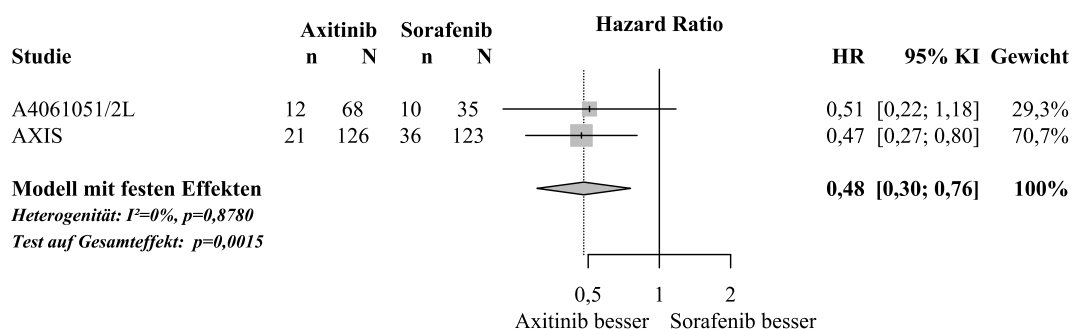


Abbildung 81: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Rash** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Rash ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,8780$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,48 [0,30; 0,76], der p-Wert ist 0,0015.

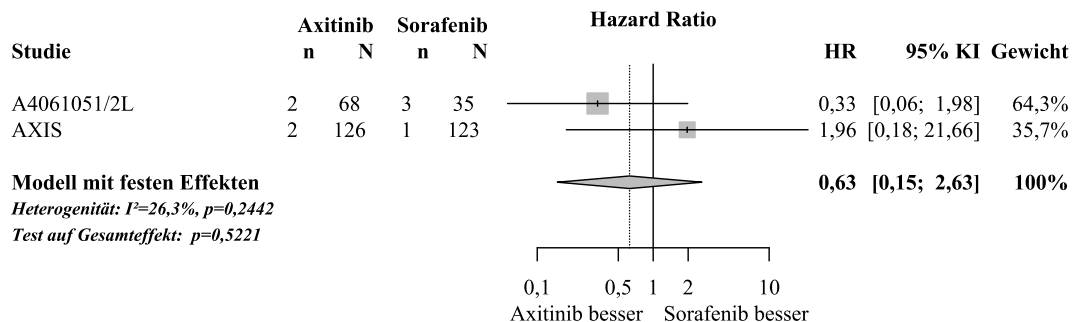


Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Schilddrüsenüberfunktion** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Schilddrüsenüberfunktion ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 26,3 \%$; $p = 0,2442$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

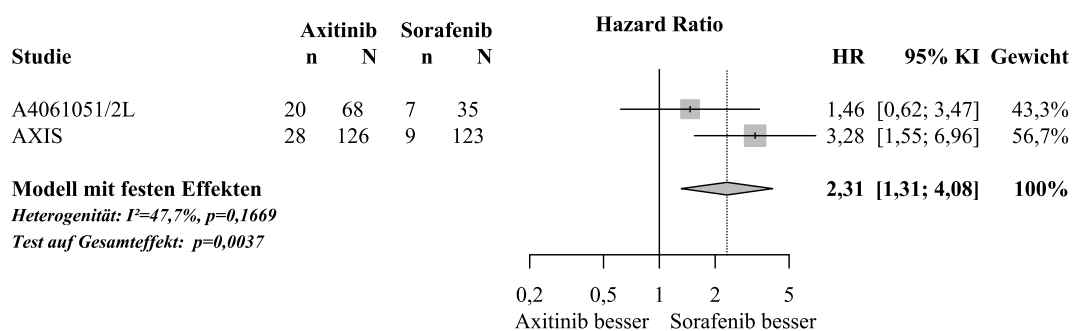


Abbildung 83: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 47,7 \%$; $p = 0,1669$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 2,31 [1,31; 4,08], der p-Wert ist 0,0037.

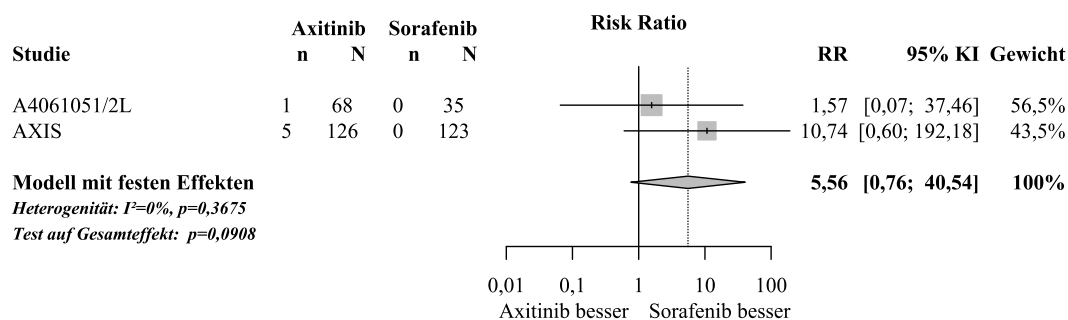


Abbildung 84: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **venöse Embolie- und Thromboseereignisse** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt venöse Embolie- und Thromboseereignisse ist aufgrund fehlender Ereignisse im Sorafenib-Arm der Studien AXIS und A4061051/2L keine Meta-Analyse des HR möglich. Betrachtet man die Meta-Analyse anhand des RR so zeigt diese bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,3675$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

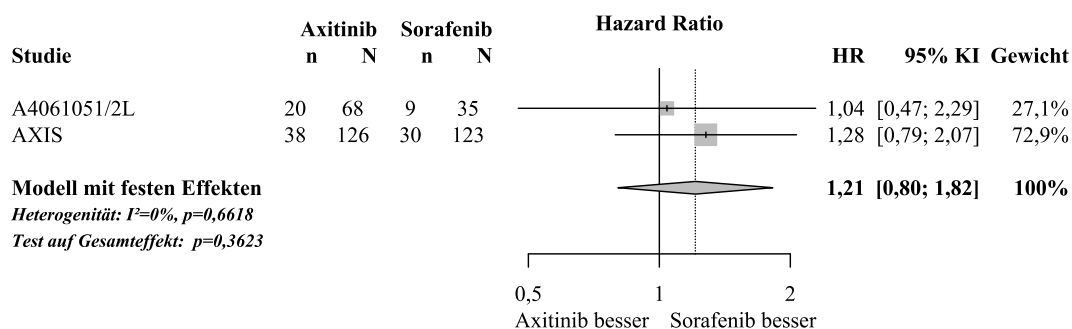


Abbildung 85: Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **verminderter Appetit** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Für den Endpunkt verminderter Appetit zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6618$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, decken sich die Charakteristika der Studienpopulationen grundsätzlich mit der Zielpopulation, sodass prinzipiell eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Teil der ärztlichen Betreuung und Therapieüberwachung dar, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen werden kann.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Subgruppenanalysen werden für die Studie AXIS und für die Studie A4061051/2L für die Endpunkte OS, PFS, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE dargestellt.

Folgende Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studien gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (< 65 Jahre oder \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Geografische Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere)
- ECOG-PS (0, 1)
- MSKCC-Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig)

Es werden Subgruppenanalysen basierend auf den Meta-Analysen durchgeführt. Auf die Analyse von Zentrumseffekten wird aufgrund einer großen Anzahl an Zentren (AXIS: 175 Zentren, A4061051/2L: 30 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den

vorliegenden Studien verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet. Die Studie AXIS wurde in 22 Ländern durchgeführt (Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich). Die Studie A4061051/2L wurde in China, Indien, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Ukraine und den USA durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Zudem kann dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

Alter

Für das stetige Subgruppenmerkmal Alter entspricht der zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien herangezogene Trennwert den in den Leitlinien und der Literatur üblichen Kategorisierungen. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird bei 65 Jahren gesetzt (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre). Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können.

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geschlecht

Es werden Subgruppenanalysen nach Geschlecht vorgelegt (weiblich vs. männlich).

Geografische Region

Die geografische Region wurde in der Studie AXIS in die Regionen Asien, Europa, Nordamerika und andere unterteilt. In der Studie A4061051/2L stammt ein Patient aus Nordamerika, alle anderen Patienten stammen aus Asien.

Ethnie

Ethnie wurde kategorisiert in weiß vs. nicht-weiß untersucht.

ECOG-PS

Der Allgemeinzustand wird mittels des ECOG-PS zu Baseline und zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte gemäß Präspezifizierung in 0 und 1.

ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist (63). Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr

stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Kriterium für den Studieneinschluss waren in der Studie AXIS und A4061051/2L ein ECOG-PS von 0 oder 1.

MSKCC-Risikogruppe

Die Einteilung der MSKCC-Risikogruppe erfolgt in 3 Kategorien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig). Zur Einschätzung des Risikos werden folgende prognostisch relevante Kriterien berücksichtigt:

- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)
- Karnofsky-Index < 80 %. Der Karnofsky-Index wurde in den Studien nicht erhoben. Verwendet wird daher die folgende Umrechnung des ECOG-PS in den Karnofsky-Index: ECOG-PS 0 entspricht einem Karnofsky-Index von ≥ 80 %, ECOG-PS 1 entspricht einem Karnofsky-Index von < 80 %

Trifft keines der obengenannten Kriterien zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „günstig“. Treffen 1 oder 2 Risikofaktoren zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „intermediär“. Bei 3 oder mehr zutreffenden Risikofaktoren ist die MSKCC-Risikogruppe „ungünstig“.

In der folgenden Tabelle 4-40 sind die p-Werte der Interaktionstests der Einzelstudien sowie der Meta-Analyse eingetragen. Ergibt sich ein Hinweis ($p < 0,2$) oder ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt (OS, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE) in den folgenden Abschnitten dargestellt. Aussagen über Subgruppen werden anhand der Berechnung der Interaktionstests der Meta-Analyse abgeleitet.

Tabelle 4-40: Tabelle der p-Werte der Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien AXIS und A4061051/2L sowie deren Meta-Analyse)

Endpunkte	Merkmal					
	Alter	Geschlecht	Region	Ethnie	ECOG-PS	MSKCC Risiko-gruppe
Mortalität - Gesamtüberleben^a						
AXIS (A4061032)	p = 0,8606	p = 0,1096	p = 0,8926	p = 0,5299	p = 0,3336	p = 0,0238
A4061051/2L	p = 0,0238	p = 0,8262	n.b.	n.b.	p = 0,8229	p = 0,5437
Meta-Analyse	p = 0,2352	p = 0,1178	p = 0,9653	p = 0,8889	p = 0,3683	p = 0,2771
Morbidität - PFS^a						
AXIS (A4061032)	p = 0,7987	p = 0,0066	p = 0,7373	p = 0,3022	p = 0,1573	p = 0,0155
A4061051/2L	p = 0,0718	p = 0,1671	n.b.	n.b.	p = 0,7863	p = 0,9587
Meta-Analyse	p = 0,7720	p = 0,0110	p = 0,6099	p = 0,5010	p = 0,2101	p = 0,6799
Morbidität - FKSI-DRS^a						
AXIS (A4061032)	p = 0,1545	p = 0,9594	p = 0,9158	p = 0,9962	p = 0,4311	p = 0,4629
A4061051/2L	p = 0,3764	p = 0,0123	n.b.	n.b.	p = 0,1261	p = 0,4577
Meta-Analyse	p = 0,4497	p = 0,2137	p = 0,7227	p = 0,9757	p = 0,1742	p = 0,6625
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - FKSI-15^a						
AXIS (A4061032)	p = 0,2387	p = 0,7696	p = 0,5696	p = 0,4379	p = 0,5542	p = 0,0836
A4061051/2L	p = 0,9276	p = 0,0619	n.b.	n.b.	p = 0,6003	p = 0,5964
Meta-Analyse	p = 0,2972	p = 0,2950	p = 0,8511	p = 0,4734	p = 0,7751	p = 0,2806
Unerwünschte Ereignisse						
SUE^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,3255	p = 0,6749	p = 0,1008	p = 0,4185	p = 0,2802	p = 0,0649
A4061051/2L	p = 0,2009	p = 0,9901	n. b.	n. b.	p = 0,9471	p = 0,7605
Meta-Analyse	p = 0,4966	p = 0,5327	p = 0,0357	p = 0,8398	p = 0,3514	p = 0,0970
Therapieabbruch aufgrund von UE^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,5948	p = 0,6915	p > 0,999	p = 0,7948	p = 0,7495	p = 0,4985

Endpunkte	Merkmal					
	Alter	Geschlecht	Region	Ethnie	ECOG-PS	MSKCC Risiko-gruppe
A4061051/2L	p = 0,6028	p = 0,9936	n. b.	n. b.	p = 0,3678	p = 0,6956
Meta-Analyse	p = 0,8854	p = 0,6197	p = 0,3994	p = 0,5401	p = 0,6520	p = 0,6861
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,4714	p = 0,5075	p = 0,4415	p = 0,5398	p = 0,4405	p = 0,6584
A4061051/2L	p = 0,8722	p = 0,5577	n. b.	n. b.	p = 0,6466	p = 0,4356
Meta-Analyse	p = 0,6729	p = 0,3801	p = 0,5074	p = 0,5384	p = 0,3248	p = 0,5893
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,9954	p = 0,9962	p > 0,9999	p = 0,9958	p = 0,9955	> 0,9999
A4061051/2L	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	n. b.
Asthenie^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,4595	p = 0,7835	p = 0,6029	p = 0,2540	p = 0,4243	p = 0,4355
A4061051/2L	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse	p = 0,4917	p = 0,7114	p = 0,4680	p = 0,3031	p = 0,4505	p = 0,2526
Blutungen^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,7432	p = 0,5684	p = 0,1146	p = 0,6936	p = 0,0230	p = 0,2027
A4061051/2L	p = 0,5633	p = 0,5310	n. b.	n. b.	p = 0,9895	p = 0,6710
Meta-Analyse	p = 0,6650	p = 0,9203	p = 0,0494	p = 0,9768	p = 0,0016	p = 0,0811
Diarrhö^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,8811	p = 0,7855	p = 0,8952	p = 0,9178	p = 0,0718	p = 0,3766
A4061051/2L	p = 0,5573	p = 0,4549	n. b.	n. b.	p = 0,6718	p = 0,5877
Meta-Analyse	p = 0,7111	p = 0,5720	p = 0,6881	p = 0,4742	p = 0,1721	p = 0,1390
Dysphonie^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,8179	p = 0,2274	p = 0,9084	p = 0,4936	p = 0,4563	p = 0,4427
A4061051/2L	p = 0,4743	p = 0,9560	n. b.	n. b.	p = 0,9912	p = 0,6809
Meta-Analyse	p = 0,9475	p = 0,2899	p = 0,7042	p = 0,4396	p = 0,5856	p = 0,1401

Endpunkte	Merkmal					
	Alter	Geschlecht	Region	Ethnie	ECOG-PS	MSKCC Risiko- gruppe
<i>Erbrechen^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,6299	p = 0,3913	p = 0,9096	p = 0,4534	p = 0,8190	p = 0,9972
A4061051/2L	p = 0,8262	p = 0,9027	n. b.	n. b.	p = 0,9937	p = 0,4681
Meta-Analyse	p = 0,6117	p = 0,8966	p = 0,9154	p = 0,9143	p = 0,4561	p = 0,8018
<i>Fatigue^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,3371	p = 0,1718	p = 0,7202	p = 0,5566	p = 0,9858	p = 0,5372
A4061051/2L	p = 0,7058	p = 0,6766	n. b.	n. b.	p = 0,5934	p = 0,4405
Meta-Analyse	p = 0,4776	p = 0,6622	p = 0,2896	p = 0,6291	p = 0,5442	p = 0,4307
<i>Gastrointestinale Perforation^b</i>						
AXIS (A4061032)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Gewichtsverlust^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,0898	p = 0,6383	p = 0,3780	p = 0,7117	p = 0,2506	p = 0,7511
A4061051/2L	p = 0,9037	p = 0,6689	n. b.	n. b.	p = 0,6711	p = 0,3673
Meta-Analyse	p = 0,1428	p = 0,4631	p = 0,3638	p = 0,9340	p = 0,4794	p = 0,6946
<i>Haarausfall^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,6314	p = 0,9832	p = 0,2824	p = 0,1143	p = 0,3682	p = 0,9647
A4061051/2L	p = 0,7257	p = 0,7887	n. b.	n. b.	p = 0,9939	p > 0,9999
Meta-Analyse	p = 0,5854	p = 0,6268	p = 0,1638	p = 0,1232	p = 0,5878	p = 0,8003
<i>Hand-Fuß-Syndrom^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,4732	p = 0,1197	p = 0,7860	p = 0,8885	p = 0,0779	p = 0,1083
A4061051/2L	p = 0,8103	p = 0,4101	n. b.	n. b.	p = 0,0422	p = 0,1314
Meta-Analyse	p = 0,6608	p = 0,1122	p = 0,7039	p = 0,6432	p = 0,6419	p = 0,5819
<i>Herzinsuffizienz^b</i>						
AXIS (A4061032)	p = 0,9961	p = 0,9999	p > 0,9999	p = 0,9956	p = 0,9964	p > 0,9999

Endpunkte	Merkmal					
	Alter	Geschlecht	Region	Ethnie	ECOG-PS	MSKCC Risiko-gruppe
A4061051/2L	p = 0,9982	p > 0,9999	n. b.	n. b.	p = 0,9958	p > 0,9999
Meta-Analyse	p > 0,9999	p > 0,9999	p = 0,7078	p = 0,6828	p > 0,9999	p > 0,9999
Hypertonie^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,0087	p = 0,1786	p = 0,9530	p = 0,9309	p = 0,3727	p = 0,3962
A4061051/2L	p = 0,0779	p = 0,5049	n. b.	n. b.	p = 0,4082	p = 0,1270
Meta-Analyse	p = 0,1391	p = 0,4536	p = 0,9134	p = 0,6642	p = 0,2445	p = 0,2693
Nausea^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,6804	p = 0,7051	p = 0,4444	p = 0,1638	p = 0,6271	p = 0,7411
A4061051/2L	p = 0,1689	p = 0,9932	n. b.	n. b.	p = 0,9942	p > 0,9999
Meta-Analyse	p = 0,4313	p = 0,6400	p = 0,7446	p = 0,3471	p = 0,7994	p = 0,9665
Obstipation^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,8190	p = 0,7792	p = 0,2738	p = 0,7421	p = 0,5052	p = 0,1450
A4061051/2L	p = 0,9941	p = 0,4754	n. b.	n. b.	p = 0,7843	p = 0,9967
Meta-Analyse	p = 0,7781	p = 0,9824	p = 0,7677	p = 0,8333	p = 0,5000	p = 0,1178
PRES^b						
AXIS (A4061032)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rash^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,0860	p = 0,4280	p = 0,0314	p = 0,7379	p = 0,9294	p = 0,9316
A4061051/2L	p = 0,1166	p = 0,2233	n. b.	n. b.	p = 0,4412	p = 0,5592
Meta-Analyse	p = 0,4168	p = 0,2354	p = 0,0188	p = 0,9652	p = 0,6041	p = 0,9345
Schilddrüsenüberfunktion^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,9999	p = 0,9999	p > 0,9999	p = 0,9965	p = 0,9958	p > 0,9999
A4061051/2L	p = 0,6455	p = 0,9960	n. b.	n. b.	p = 0,7394	p > 0,9999
Meta-Analyse	p = 0,8502	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	p = 0,7162	p > 0,9999

Endpunkte	Merkmal					
	Alter	Geschlecht	Region	Ethnie	ECOG-PS	MSKCC Risiko-gruppe
Schilddrüsenunterfunktion^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,7096	p = 0,5000	p = 0,5449	p = 0,6359	p = 0,9165	p = 0,6578
A4061051/2L	p = 0,2677	p = 0,4323	n. b.	n. b.	p = 0,2080	p = 0,0851
Meta-Analyse	p = 0,3072	p = 0,7528	p = 0,5143	p = 0,7809	p = 0,2454	p = 0,0152
Venöse Embolie und Thromboseereignisse^b						
AXIS (A4061032)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
A4061051/2L	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Verminderter Appetit^b						
AXIS (A4061032)	p = 0,0243	p = 0,4229	p = 0,5880	p = 0,6025	p = 0,1066	p = 0,0586
A4061051/2L	p = 0,3065	p = 0,8379	n. b.	n. b.	p = 0,8476	p = 0,7529
Meta-Analyse	p = 0,0115	p = 0,4637	p = 0,9859	p = 0,5283	p = 0,2651	p = 0,2024
Quelle: Zusatzauswertungen (56, 57) und eigene Berechnungen auf Grundlage der Zusatzauswertungen Datenschnitt: der verwendete Datenschnitt für die jeweiligen Analysen ist den Tabellen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.5 zu entnehmen. a: Der Interaktionstest der Meta-Analyse (p-Wert) basiert auf einem Modell mit festen Effekten und auf Cox-Proportional-Hazards-Modellen der Studien AXIS und A4061051/2L, jeweils Full Analysis Set b: Der Interaktionstest der Meta-Analyse(p-Wert) basiert auf einem Modell mit festen Effekten und auf Cox-Proportional-Hazards-Modellen der Studien AXIS und A4061051/2L, jeweils Safety-Analysis-Set CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, n. b.: nicht berechenbar, PFS: progressionsfreies Überleben, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt.

Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel 5 % bzw. 15 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg ($p < 0,05$) bzw. Hinweis ($0,05 \leq p < 0,2$). Wird nicht adjustiert, ergeben sich zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. Aussagen zu möglichen Effektmodifikationen werden im Folgenden anhand signifikanter Interaktionstests der Meta-Analyse getroffen.

Gesamtüberleben

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS ergeben einen Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe Geschlecht. Da in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Belege für Effektmodifikationen liegen nicht vor.

Progressionsfreies Überleben

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt PFS ergeben einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe Geschlecht. Da die Effektschätzer der beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Hinweise auf Effektmodifikationen liegen nicht vor.

Symptomatik

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Symptomatik anhand des FKSI-DRS ergeben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe ECOG-PS. Da in keiner der Subgruppen signifikante Effektschätzer vorliegen, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Belege für Effektmodifikationen liegen nicht vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben weder Hinweise auf noch Belege für Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse

Es werden 24 Sicherheitsendpunkte betrachtet. Somit ergibt sich in der Kategorie „Beleg“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 1,2 (= 24 x 0,05) Interaktionstests pro Subgruppe, in der Kategorie „Hinweis“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 3,6 (= 24 x 0,15) signifikanten Interaktionstests pro Subgruppe.

In Tabelle 4-41 wird die tatsächliche Anzahl von Hinweisen und Belegen der zufällig erwarteten Anzahl gegenübergestellt.

Tabelle 4-41: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L, jeweils Safety-Analysis-Set)

	Belege	Hinweise
	Anzahl erwarteter Belege: 1,2	Anzahl erwarteter Hinweise: 3,6
Alter	1	2
Geschlecht	0	1
Region	3	1
Ethnie	0	1
ECOG-PS	1	1
MSKCC-Risikogruppe	1	5
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center		

Alter:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Geschlecht:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Region:

Bezüglich der Hinweise ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Die Anzahl Belege für Effektmodifikationen ist höher als die erwartete Anzahl an Effektmodifikationen. Jedoch überlappen die Konfidenzintervalle der Schätzer für die einzelnen Subgruppen oder der Effekt beruht auf Subgruppen mit geringer Patientenzahl. Zudem gibt es keine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Therapieoptionen bei Patienten aus unterschiedlichen Regionen. Von relevanten Effektmodifikationen wird daher nicht ausgegangen.

Ethnie:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

ECOG-PS:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

MSKCC-Risikogruppe:

Bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden. Bezüglich der Hinweise ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen etwas oberhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen wird trotzdem nicht ausgegangen, da es keine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Therapieoptionen in den MSKCC-Risikogruppen gibt.

Fazit: Effektmodifikationen bei UE:

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der UE als zufällig eingestuft.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aller Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft.

Gesamtdarstellung aller Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Meta-Analyse als Forest Plot dargestellt, bei denen es einen Beleg für oder Hinweis auf eine Effektmodifikation gibt (Abschnitte 4.3.1.3.2.1, 4.3.1.3.2.2, 4.3.1.3.2.3, 0 und 4.3.1.3.2.5). Die Ergebnisse der Einzelstudien, bei denen sich ein Beleg oder Hinweis ergeben, sind tabellarisch dargestellt. Für alle Subgruppen/ Endpunktkombinationen der Meta-Analyse, bei denen Belege für Effektmodifikationen vorliegen, werden Kaplan-Meier-Plots dargestellt. Da nur ein Patient in der Studie A4061051/2L nicht aus Asien stammt, kann für die Region hier nur der Kaplan-Meier-Plot für Asien gezeigt werden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenergebnisse zu Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für OS (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
		n (%)	N	n	N	
AXIS (A4061032)						
Geschlecht (p=0,1096)	männlich	40 (42,1)	95	37 (42,5)	87	0,92 [0,58; 1,46]; 0,7289 ^a
	weiblich	11 (35,5)	31	20 (52,6)	38	0,60 [0,27; 1,31]; 0,1947 ^a
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0238)	liegt nicht vor	1 (100,0)	1	5 (71,4)	7	1,78 [0,18; 17,23]; 0,6159 ^a
	günstig	13 (25,0)	52	16 (32,0)	50	0,71 [0,34; 1,48]; 0,3586 ^a
	intermediär	17 (44,7)	38	14 (37,8)	37	1,36 [0,66; 2,81]; 0,4095 ^a
	ungünstig	20 (57,1)	35	22 (71,0)	31	0,73 [0,39; 1,37]; 0,3292 ^a
A4061051/2L						
Alter (p=0,0238)	<65 Jahre	23 (43,4)	53	6 (23,1)	26	1,74 [0,71; 4,29]; 0,2206 ^a
	≥ 65 Jahre	3 (20,0)	15	5 (55,6)	9	0,27 [0,05; 1,38]; 0,0899 ^a
<p>Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS und A4061051/2L (56, 57) Datenschnitt AXIS: 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011. Analysen wurden mittels Full Analysis Set durchgeführt. Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben a: HR [95 %-KI] der jeweiligen Subgruppe basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p>						

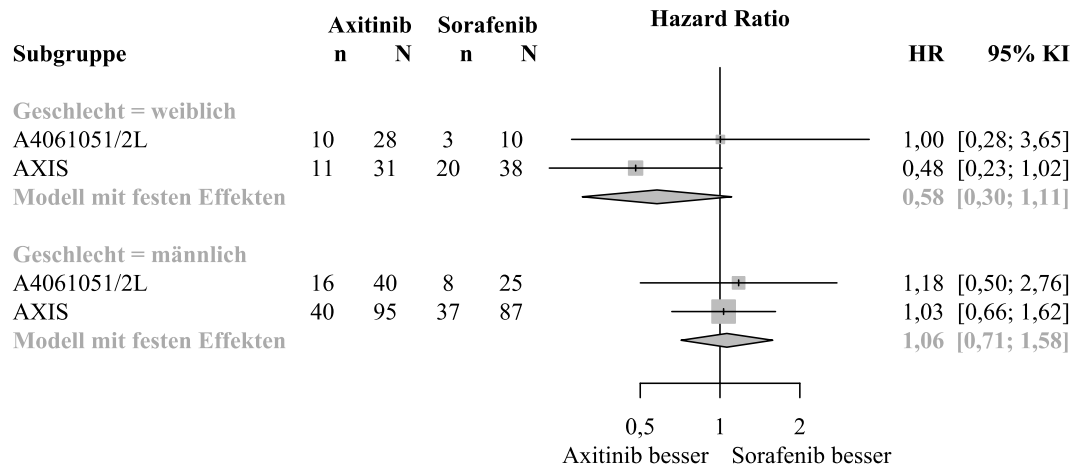


Abbildung 86: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für OS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Geschlecht**

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse zu progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für PFS (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
		n (%)	N	n	N	
AXIS (A4061032)						
Geschlecht (p=0,0066)	männlich	10 (32,3)	31	25 (65,8)	38	0,19 [0,07; 0,47]; <0,0001 ^a
	weiblich	40 (42,1)	95	44 (50,6)	87	0,64 [0,41; 0,97]; 0,0475 ^a
EGOC-PS (p=0,1573)	0	31 (40,8)	76	38 (50,0)	76	0,60 [0,37; 0,97]; 0,0346 ^a
	1	19 (38,0)	50	31 (63,3)	49	0,32 [0,17; 0,59]; 0,0001 ^a
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0155)	liegt nicht vor	1 (100,0)	1	3 (42,9)	7	2,46 [0,22; 27,28]; 0,4499 ^a
	günstig	16 (30,8)	52	24 (48,0)	50	0,45 [0,24; 0,86]; 0,0141 ^a
	intermediär	19 (50,0)	38	24 (64,9)	37	0,50 [0,27; 0,94]; 0,0275 ^a
	ungünstig	14 (40,0)	35	18 (58,1)	31	0,43 [0,20; 0,92]; 0,0273 ^a
A4061051/2L						
Alter (p=0,0718)	<65 Jahre	32 (60,4)	53	19 (73,1)	26	0,66 [0,37; 1,18]; 0,1664 ^a
	≥ 65 Jahre	10 (66,8)	15	1 (11,1)	9	5,81 [0,73; 46,13]; 0,0605 ^a
Geschlecht (p=0,1671)	männlich	28 (70,0)	40	13 (52,0)	25	1,11 [0,57; 2,15]; 0,7657 ^a
	weiblich	14 (50,0)	28	7 (70,0)	10	0,57 [0,22; 1,47] 0,2395 ^a
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS und A4061051/2L (56, 57) Datenschnitt AXIS: 31.08.2010, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011. Analysen wurden mittels Full Analysis Set durchgeführt. Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben a: HR [95 %-KI] der jeweiligen Subgruppe basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS: progressionsfreies Überleben,						

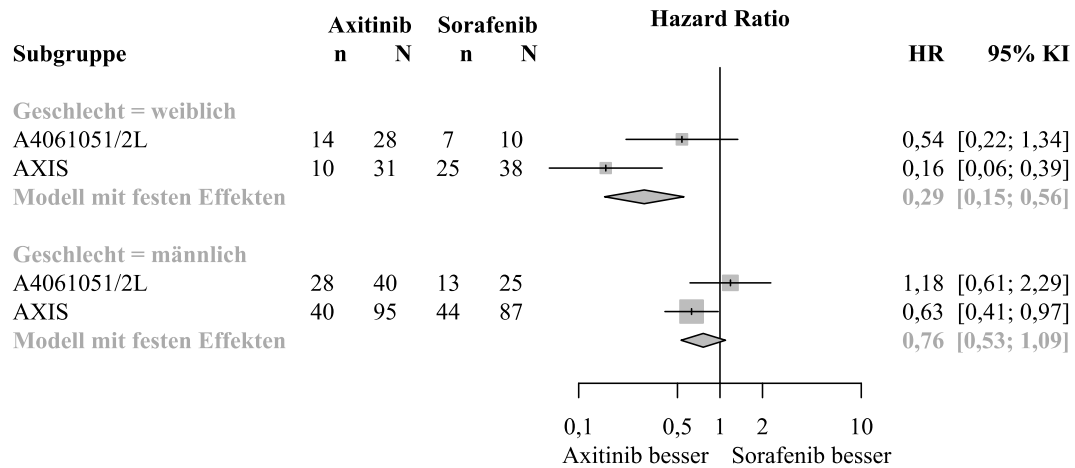


Abbildung 87: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **PFS** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Geschlecht**

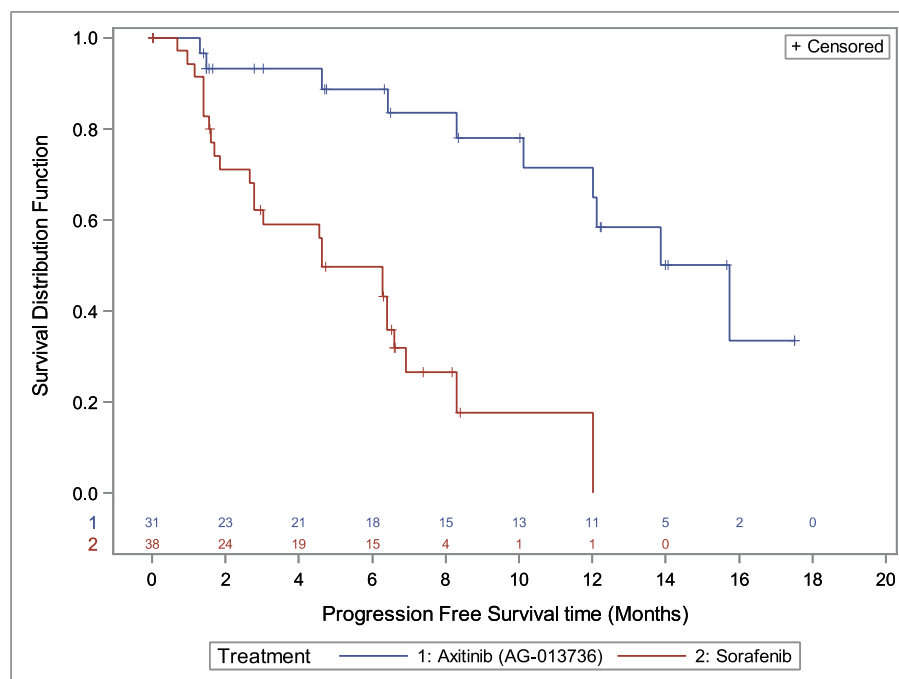


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (AXIS); Geschlecht – weiblich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

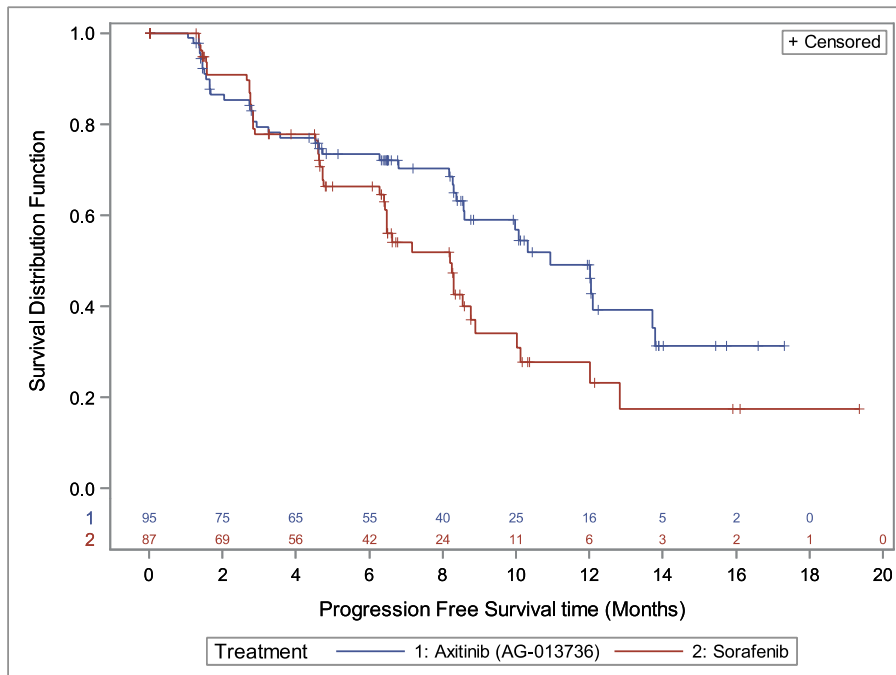


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (AXIS); Geschlecht – männlich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

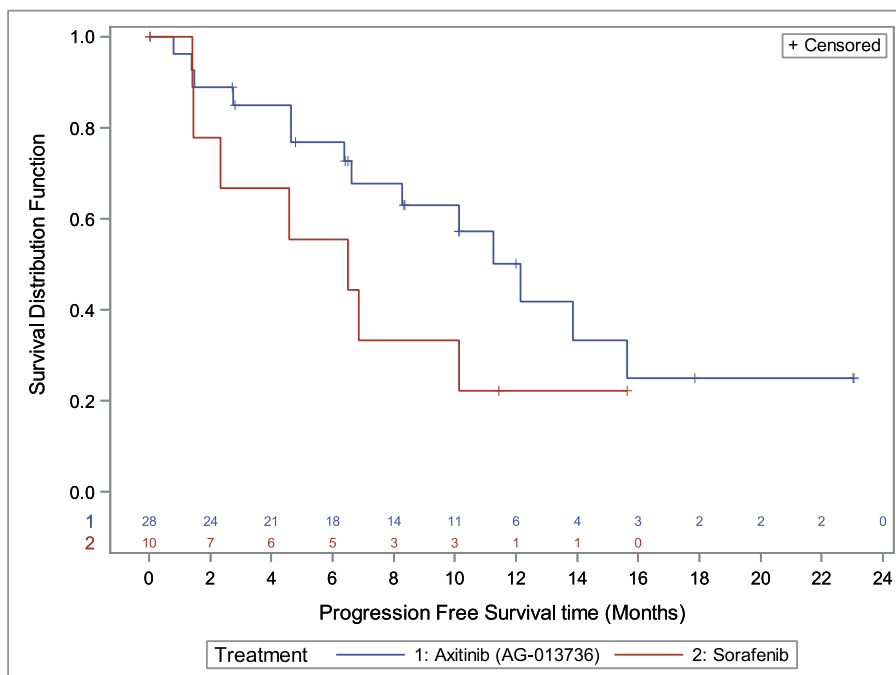


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (A4061051/2L); Geschlecht – weiblich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

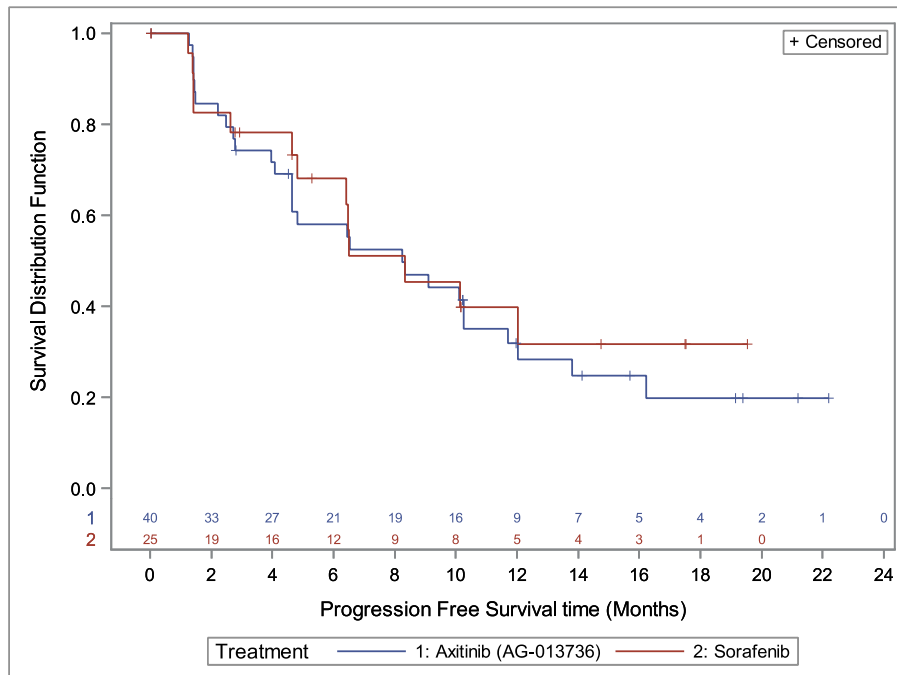


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für **PFS** aus RCT (A4061051/2L); Geschlecht – männlich; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

4.3.1.3.2.3 Subgruppenergebnisse zu SymptomatikTabelle 4-44: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für **FKSI-DRS** (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
		n (%)	N	n (%)	N	
AXIS (A4061032)						
Alter (p=0,1545)	<65 Jahre	33 (37,5)	88	37 (43,5)	85	0,75 [0,47; 1,21]; 0,2361 ^a
	≥ 65 Jahre	24 (63,2)	38	18 (45,0)	40	1,23 [0,67; 2,28]; 0,4948 ^a
A4061051/2L						
Geschlecht (p=0,0123)	männlich	23 (57,5)	40	7 (28,0)	25	2,37 [1,01; 5,54]; 0,0414 ^a
	weiblich	11 (39,3)	28	6 (60,0)	10	0,39 [0,14; 1,11]; 0,0796 ^a
ECOG (p=0,1261)	0	21 (53,8)	39	5 (25,0)	20	2,11 [0,79; 5,62]; 0,1263 ^a
	1	13 (44,8)	29	8 (53,3)	15	0,78 [0,32; 1,90]; 0,6005 ^a
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS und A4061051/2L (56, 57) Datenschnitt AXIS: 31.08.2010, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011. Analysen wurden mittels Full Analysis Set durchgeführt. Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben a: HR [95 %-KI] der jeweiligen Subgruppe basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall						

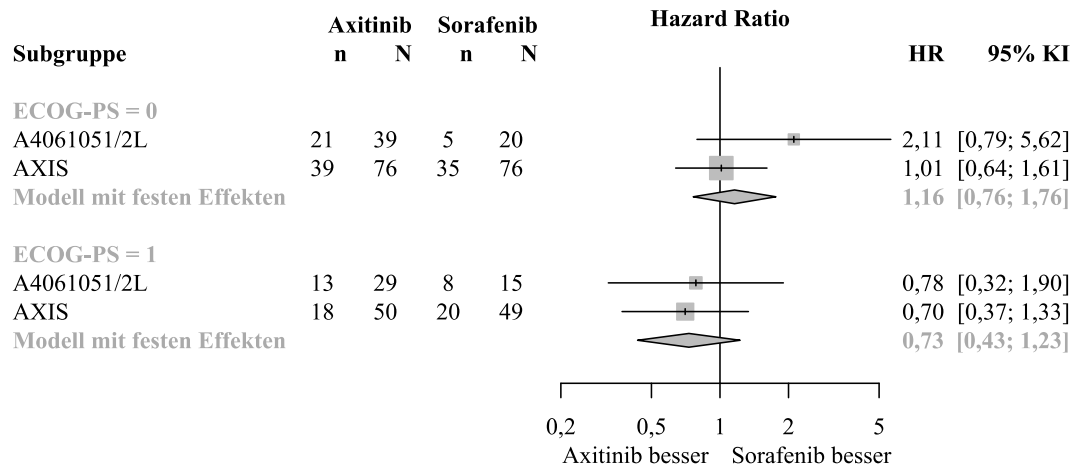


Abbildung 92: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Symptomatik (FKSI-DRS)** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **ECOG-PS**

4.3.1.3.2.4 Subgruppenergebnisse zu gesundheitsbezogene LebensqualitätTabelle 4-45: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für **FKSI-15** (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert
		n (%)	N	n (%)	N	
AXIS (A4061032)						
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0836)	liegt nicht vor	0 (0,0)	1	3 (42,9)	7	-
	günstig	26 (50,0)	52	28 (56,0)	50	0,72 [0,42; 1,24]; 0,2463 ^a
	intermediär	17 (44,7)	38	10 (27,0)	37	1,65 [0,76; 3,63]; 0,2065 ^a
	ungünstig	12 (34,3)	35	16 (51,6)	31	0,55 [0,26; 1,18]; 0,1218 ^a
A4061051/2L						
Geschlecht (p=0,0619)	männlich	24 (60,0)	40	17 (68,0)	25	0,79 [0,42; 1,48]; 0,4426 ^a
	weiblich	14 (50)	28	8 (80,0)	10	0,25 [0,09; 0,70]; 0,0050 ^a
Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS und A4061051/2L (56, 57) Datenschnitt AXIS: 31.08.2010, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011. Analysen wurden mittels Full Analysis Set durchgeführt. Das Full Analysis Set umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben a: HR [95 %-KI] der jeweiligen Subgruppe basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall,						

Es liegen weder Hinweise auf noch Belege für Effektmodifikationen der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L vor.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenergebnisse zu unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse Studien AXIS und A4061051/2L für UE (stratifizierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zytokin-Population)

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		n (%)	N	n (%)	N	
SUE						
AXIS (A4061032)						
Region (p=0,1008)	Asien	16 (38,1)	42	14 (35,0)	40	0,74 [0,36; 1,53]; 0,4102
	Europa	16 (25,8)	62	19 (32,2)	59	0,70 [0,36; 1,37]; 0,2997
	Nord-amerika	9 (47,4)	19	1 (5,3)	19	10,76 [1,35; 85,86]; 0,0055
	Andere	0 (0,0)	3	0 (0,0)	5	-
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0649)	liegt nicht vor	1 (100,0)	1	4 (66,7)	6	2,46 [0,22; 27,28]; 0,4499
	günstig	16 (30,8)	52	5 (10,2)	49	2,69 [0,99; 7,36]; 0,0444
	intermediär	13 (34,2)	38	18 (48,6)	37	0,60 [0,29; 1,24]; 0,1608
	ungünstig	11 (31,4)	35	7 (22,6)	31	1,42 [0,52; 3,87]; 0,4990
Blutungen						
AXIS (A4061032)						
Region (p=0,1146)	Asien	13 (31,0)	42	8 (20,0)	40	1,21 [0,50; 2,94]; 0,6764
	Europa	6 (9,7)	62	9 (15,3)	59	0,54 [0,19; 1,52]; 0,2356
	Nord-amerika	10 (52,6)	19	3 (15,8)	19	4,63 [1,25; 17,11]; 0,0130
	Andere	0 (0,0)	3	0 (0,0)	5	-
ECOG-PS (p=0,0230)	0	22 (28,9)	76	10 (13,3)	75	2,28 [1,08; 4,82]; 0,0266
	1	7 (14,0)	50	10 (20,8)	48	0,54 [0,20; 1,43]; 0,2073
Diarrhö						
AXIS (A4061032)						
ECOG-PS (p=0,0718)	0	39 (51,3)	76	43 (57,3)	75	0,76 [0,49; 1,18]; 0,2197
	1	29 (58,0)	50	16 (33,3)	48	1,50 [0,81; 2,78]; 0,1907

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		n (%)	N	n (%)	N	
Fatigue						
AXIS (A4061032)						
Geschlecht (p=0,1718)	männlich	39 (41,1)	95	28 (32,2)	87	1,32 [0,81; 2,15]; 0,2682
	weiblich	13 (41,9)	31	6 (16,7)	36	2,82 [1,05; 7,55]; 0,0323
Gewichtsverlust						
AXIS (A4061032)						
Alter (p=0,0898)	< 65 Jahre	20 (22,7)	88	22 (26,2)	84	0,72 [0,39; 1,33]; 0,2915
	≥ 65 Jahre	14 (36,8)	38	8 (20,5)	39	1,94 [0,81; 4,66]; 0,1312
Haarausfall						
AXIS (A4061032)						
Ethnie (p=0,1143)	nicht-weiß	6 (13,6)	44	16 (37,2)	43	0,23 [0,09; 0,59]; 0,0009
	weiß	3 (3,7)	82	32 (40,0)	80	0,07 [0,02; 0,24]; <0,0001
Hand-Fuß-Syndrom						
AXIS (A4061032)						
Geschlecht (p=0,1197)	männlich	24 (25,3)	95	51 (58,6)	87	0,30 [0,19; 0,49]; <0,0001
	weiblich	14 (45,2)	31	21 (58,3)	36	0,53 [0,27; 1,06]; 0,0670
EGOG-PS (p=0,0779)	0	30 (39,5)	76	46 (61,3)	75	0,45 [0,29; 0,72]; 0,0006
	1	8 (16,0)	50	26 (54,2)	48	0,18 [0,08; 0,41]; <0,0001
MSKCC- Risikogruppe (p=0,1083)	liegt nicht vor	0 (0,0)	1	1 (16,7)	6	-
	günstig	25 (48,1)	52	31 (63,3)	49	0,55 [0,32; 0,93]; 0,0233
	intermediär	9 (23,7)	38	24 (64,9)	37	0,23 [0,10; 0,49]; <0,0001
	ungünstig	4 (11,4)	35	16 (51,6)	31	0,15 [0,05; 0,44]; 0,0001

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		n (%)	N	n (%)	N	
A4061051/2L						
EGOG (p=0,0422)	0	15 (38,5)	39	14 (70,0)	20	0,33 [0,16; 0,70]; 0,0024
	1	10 (34,5)	29	4 (26,7)	15	1,31 [0,41; 4,17]; 0,6391
MSKCC- Risikogruppe (p=0,1314)	liegt nicht vor	-	-	-	-	-
	günstig	12 (44,4)	27	9 (81,8)	11	2,54 [0,10; 0,62]; 0,0015
	intermediär	8 (32,0)	25	7 (46,7)	15	0,69 [0,25; 1,91]; 0,4738
	ungünstig	5 (31,3)	16	2 (22,2)	9	1,26 [0,24; 6,49]; 0,7679
Hypertonie						
AXIS (A4061032)						
Alter (p=0,0087)	< 65 Jahre	49 (55,7)	88	30 (35,7)	84	1,77 [1,12; 2,79]; 0,0126
	≥ 65 Jahre	16 (42,1)	38	23 (59,0)	39	0,63 [0,33; 1,19]; 0,1467
Geschlecht (p=0,1786)	männlich	45 (47,4)	95	38 (43,7)	87	1,10 [0,71; 1,69]; 0,6768
	weiblich	20 (64,5)	31	15 (41,7)	36	1,96 [0,99; 3,88]; 0,0477
A4061051/2L						
Alter (p=0,0779)	< 65 Jahre	23 (43,4)	53	13 (50,0)	26	0,75 [0,38; 1,49]; 0,4196
	≥ 65 Jahre	10 (66,7)	15	2 (22,2)	9	2,53 [0,54; 11,97]; 0,2277
MSKCC- Risikogruppe (p=0,1270)	liegt nicht vor	-	-	-	-	-
	günstig	15 (55,6)	27	8 (72,7)	11	0,48 [0,20; 1,63]; 0,0920
	intermediär	14 (56,0)	25	6 (40,0)	15	1,45 [0,55; 3,83]; 0,4517
	ungünstig	4 (25,0)	16	1 (11,1)	9	2,26 [0,25; 20,28]; 0,4531

Subgruppenmerkmal (p-Wert)		Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		n (%)	N	n (%)	N	
Nausea						
AXIS (A4061032)						
Ethnie (p=0,1638)	nicht-weiß	5 (11,4)	44	5 (11,6)	43	0,83 [0,24; 2,89]; 0,7643
	weiß	26 (31,7)	82	12 (15,0)	80	2,37 [1,20; 4,72]; 0,0109
A4061051/2L						
Alter (p=0,1689)	< 65 Jahre	9 (17,0)	53	1 (3,8)	26	4,83 [0,61; 38,23]; 0,0994
	≥ 65 Jahre	1 (6,7)	15	1 (11,1)	9	0,53 [0,03; 9,07]; 0,6543
Obstipation						
AXIS (A4061032)						
MSKCC- Risikogruppe (p=0,1450)	liegt nicht vor	0 (0,0)	1	2 (33,3)	6	-
	günstig	10 (19,2)	52	4 (8,2)	49	2,38 [0,75; 7,58]; 0,1311
	intermediär	5 (13,2)	38	11 (29,7)	37	0,39 [0,14; 1,13]; 0,0717
	ungünstig	4 (11,4)	35	2 (6,5)	31	1,71 [0,31; 9,37]; 0,5301
Rash						
AXIS (A4061032)						
Alter (p=0,0860)	< 65 Jahre	17 (19,3)	88	21 (25,0)	84	0,66 [0,35; 1,25]; 0,2026
	≥ 65 Jahre	4 (10,5)	38	15 (38,5)	39	0,18 [0,06; 0,54]; 0,0007
Region (p=0,0314)	Asien	8 (19,0)	42	16 (40,0)	40	0,38 [0,16; 0,90]; 0,0234
	Europa	3 (4,8)	62	14 (23,7)	59	0,17 [0,05; 0,60]; 0,0018
	Nord- amerika	10 (52,6)	19	6 (31,6)	19	1,56 [0,55; 4,44]; 0,4023
	Andere	0 (0,0)	3	0 (0,0)	5	-
A4061051/2L						
Alter (p=0,1166)	< 65 Jahre	8 (15,1)	53	9 (34,6)	26	0,30 [0,11; 0,78]; 0,0095
	≥ 65 Jahre	4 (26,7)	15	1 (11,1)	9	2,65 [0,29; 24,36]; 0,3714

Subgruppenmerkmal (p-Wert)	Axitinib		Sorafenib		HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
	n (%)	N	n (%)	N		
Schilddrüsenunterfunktion						
A4061051/2L						
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0851)	liegt nicht vor	-	-	-	-	-
	günstig	11 (40,7)	27	1 (9,1)	11	4,57 [0,59; 35,41]; 0,1100
	intermediär	6 (24,0)	25	2 (13,3)	15	1,98 [0,40; 9,85]; 0,3959
	ungünstig	3 (18,8)	16	4 (44,4)	9	0,29 [0,07; 1,32]; 0,0902
Verminderter Appetit						
AXIS (A4061032)						
Alter (p=0,0243)	< 65 Jahre	18 (20,5)	88	20 (23,8)	84	0,85 [0,45; 1,62]; 0,6254
	≥ 65 Jahre	20 (52,6)	38	10 (25,6)	39	2,53 [1,18; 5,44]; 0,0136
ECOG-PS (p=0,1066)	0	28 (36,8)	76	18 (24,0)	75	1,66 [0,92; 3,00]; 0,0913
	1	10 (20,0)	50	12 (25,0)	48	0,75 [0,32; 1,74]; 0,4974
MSKCC- Risikogruppe (p=0,0586)	liegt nicht vor	1 (100,0)	1	1 (16,7)	6	3,46 [0,22; 55,78]; 0,3508
	günstig	21 (40,4)	52	11 (22,4)	49	1,92 [0,93; 3,99]; 0,0744
	intermediär	8 (21,1)	38	11 (29,7)	37	0,72 [0,29; 1,80]; 0,4820
	ungünstig	8 (22,9)	35	7 (22,6)	31	0,92 [0,33; 2,58]; 0,8790
<p>Quellen: Zusatzauswertungen der Studien AXIS und A4061051/2L (56, 57) Datenschnitt AXIS: 01.11.2011, Datenschnitt A4061051/2L: 31.10.2011 Analysen wurden mittels Safety Analysis Set durchgeführt. Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. a: HR [95 %-KI] der jeweiligen Subgruppe basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

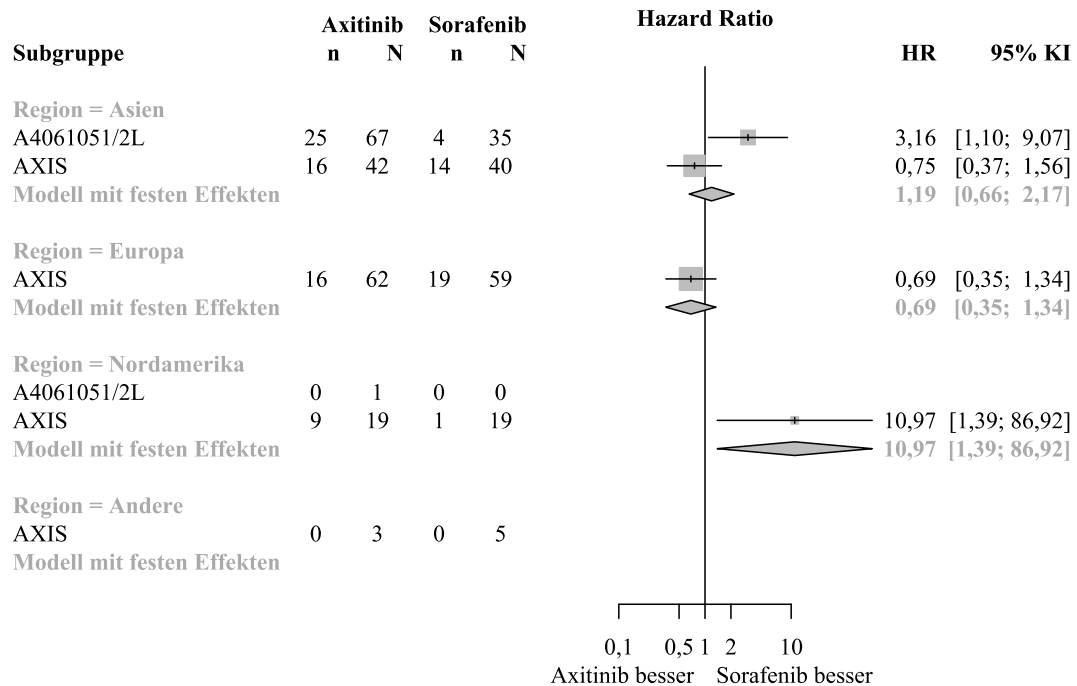


Abbildung 93: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für SUE aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Region**

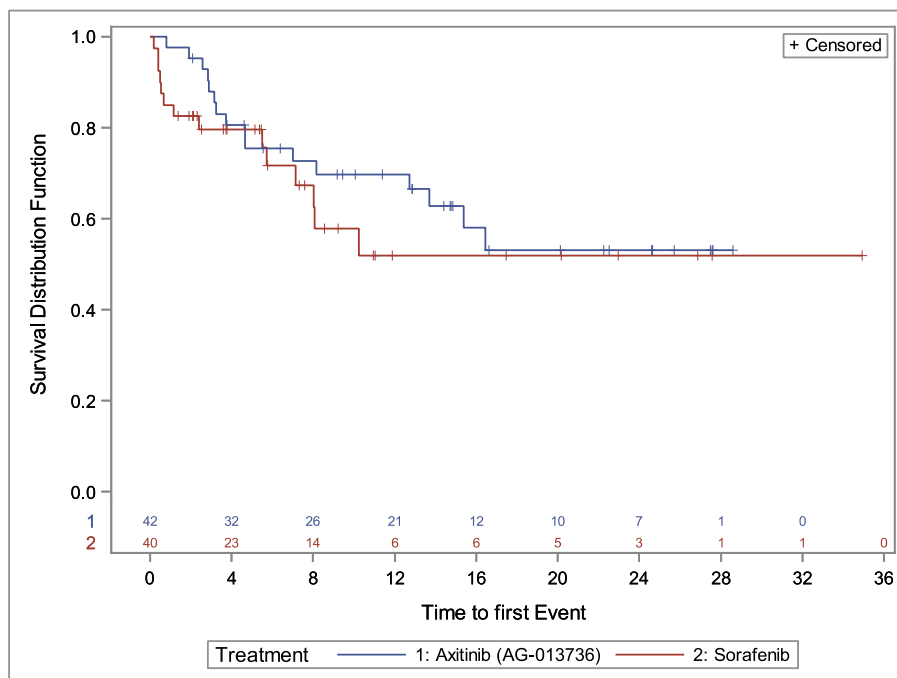


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

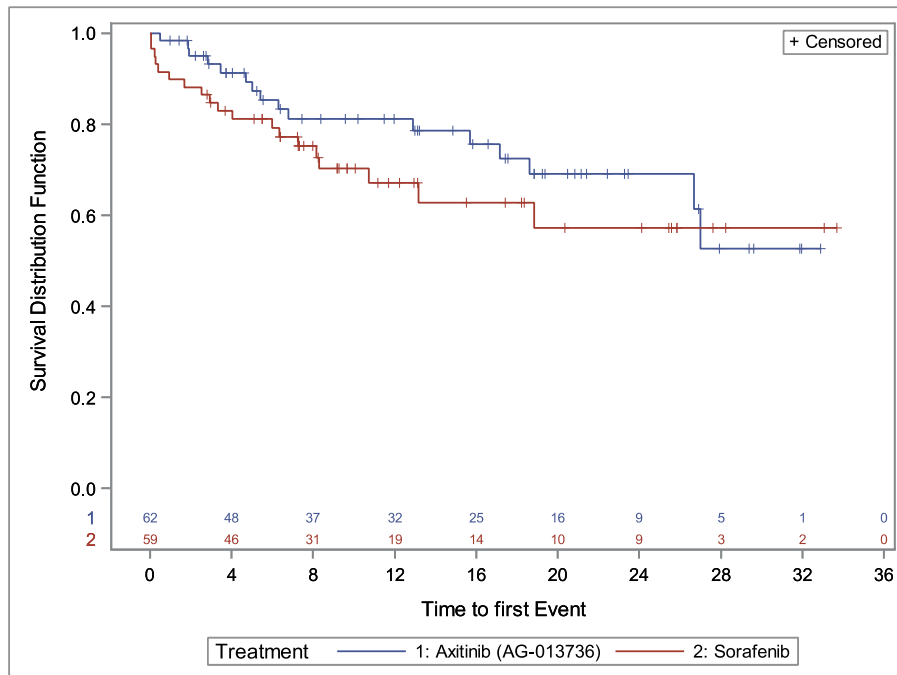


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Europa; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

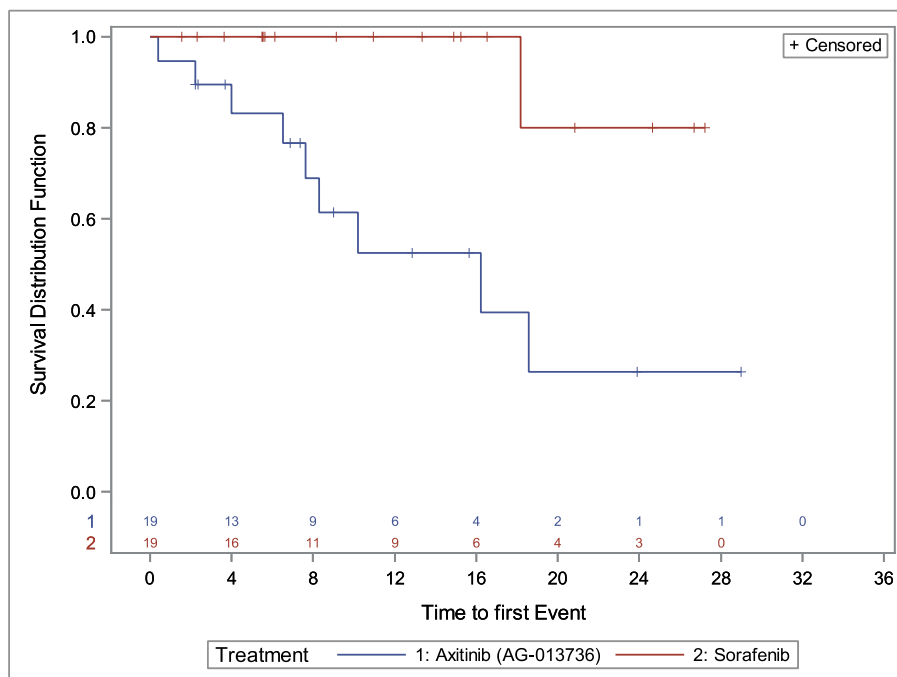


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – Nordamerika; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

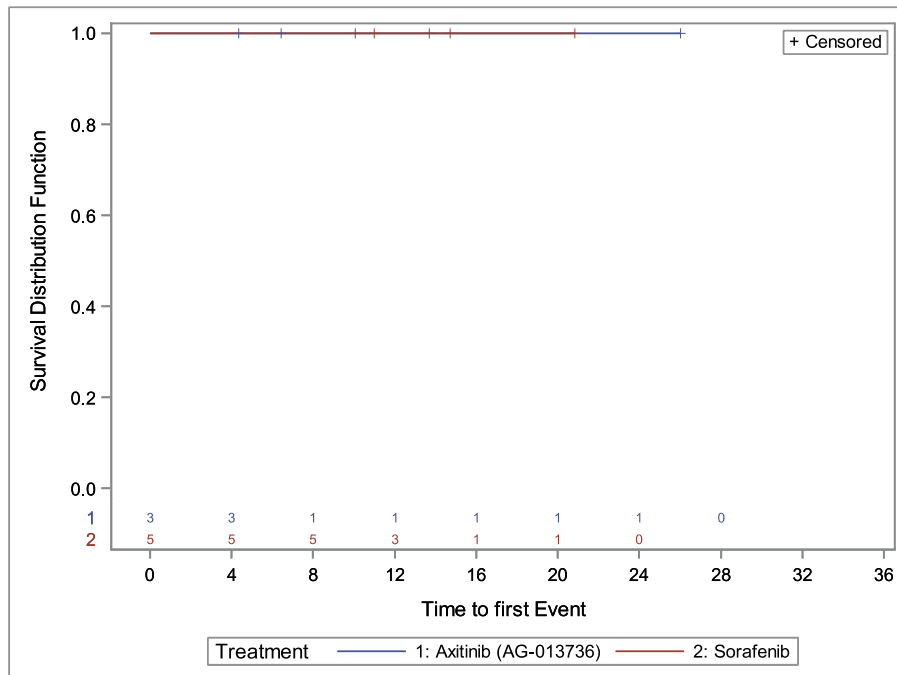


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (AXIS); Region – andere; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

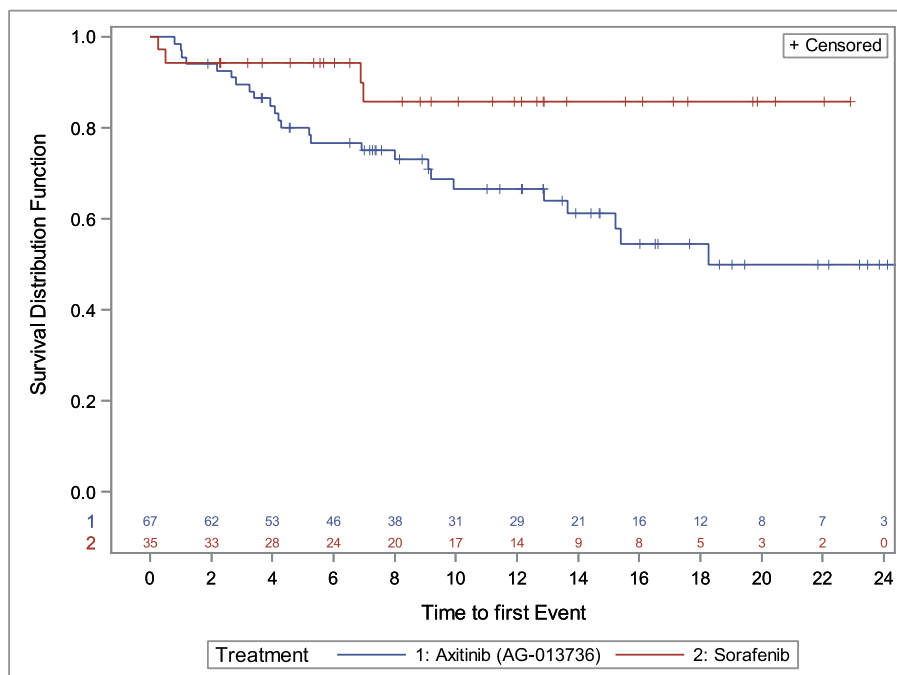


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (A4061051/2L); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

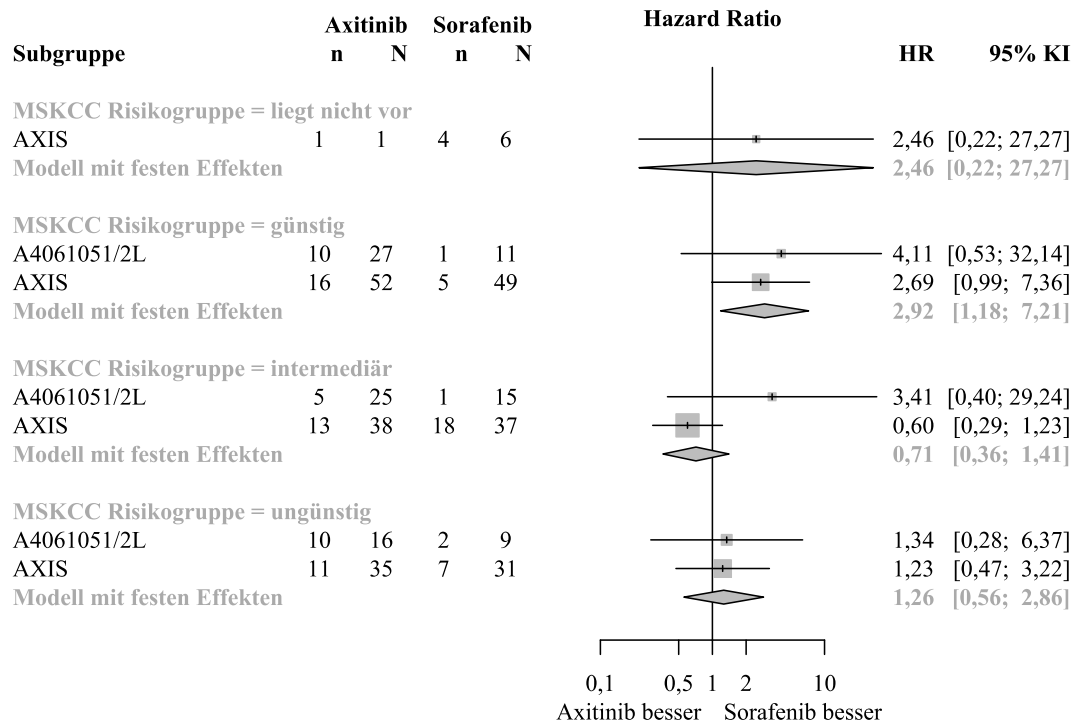


Abbildung 99: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **SUE** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

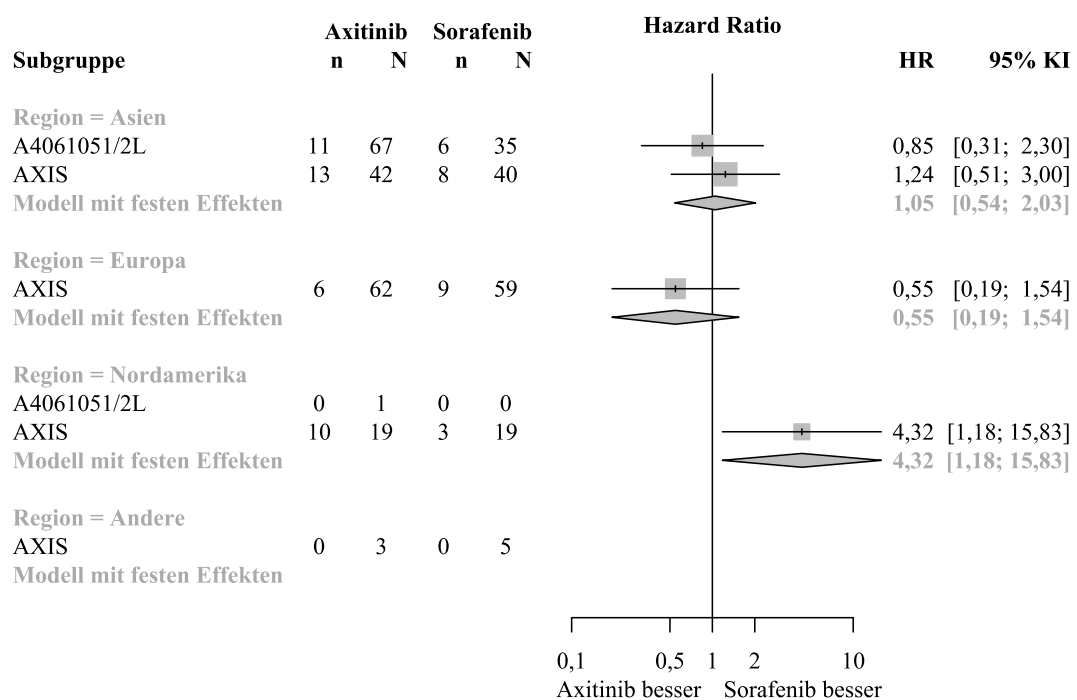


Abbildung 100: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Blutungen** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Region**

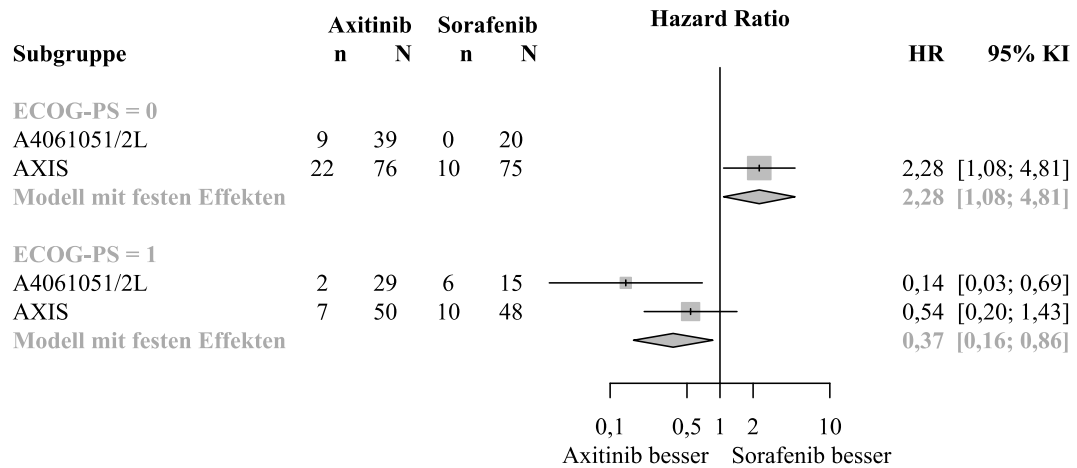


Abbildung 101: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Blutungen** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **ECOG-PS**

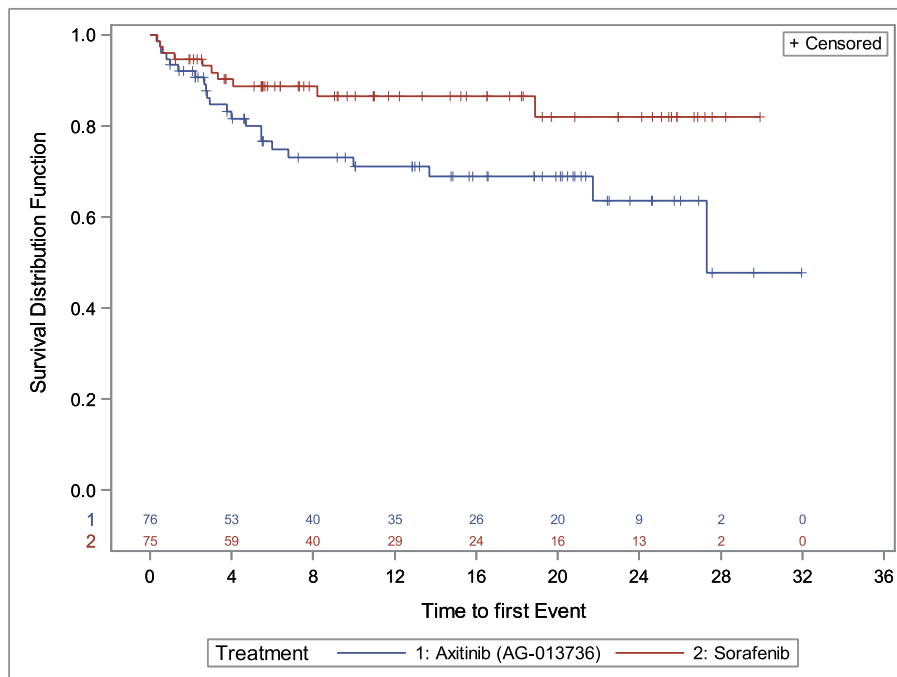


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (AXIS); ECOG-PS 0; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

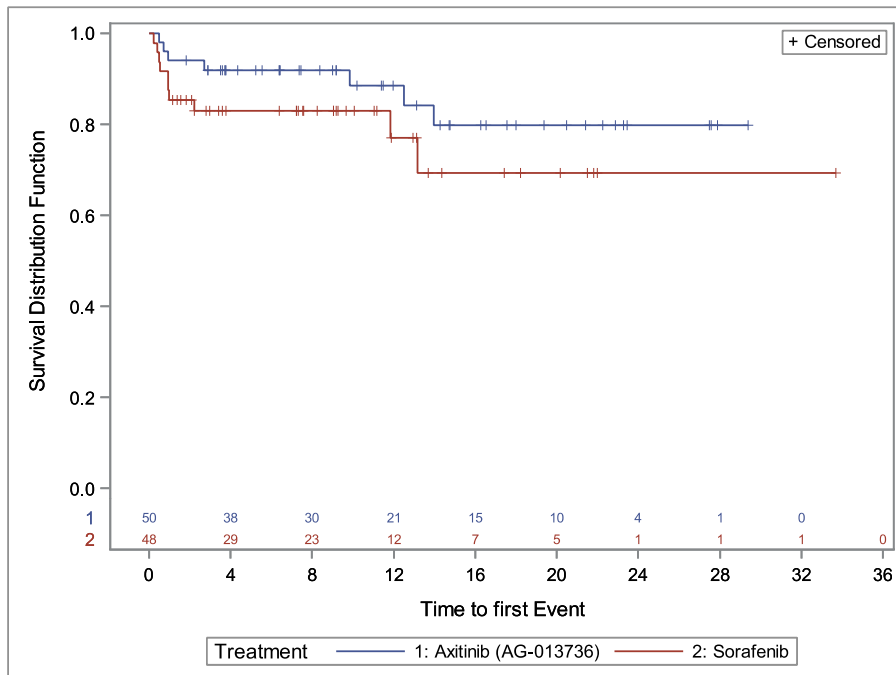


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (AXIS); ECOG-PS 1; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

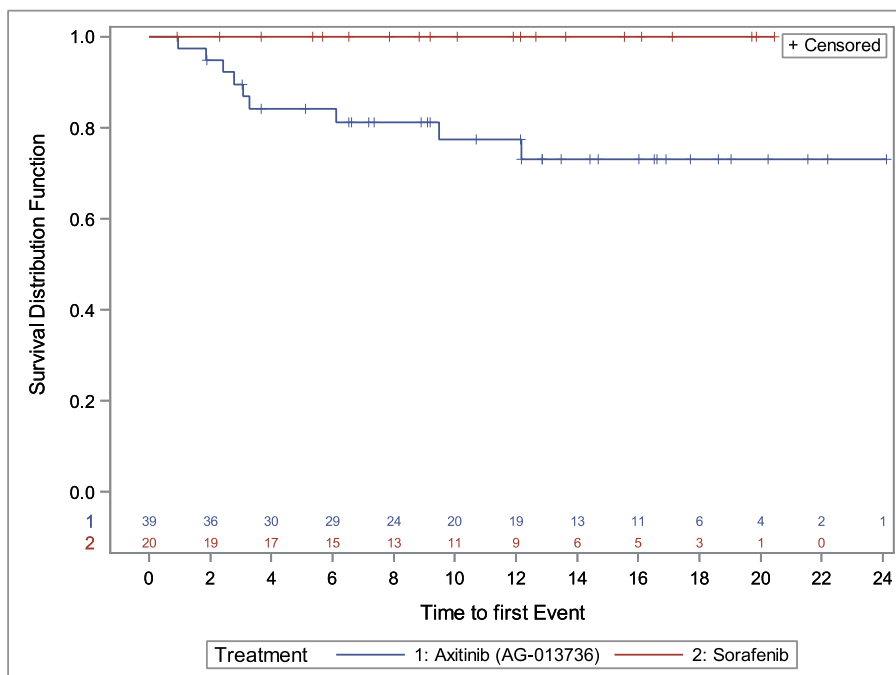


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (A4061051/2L); ECOG-PS 0; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

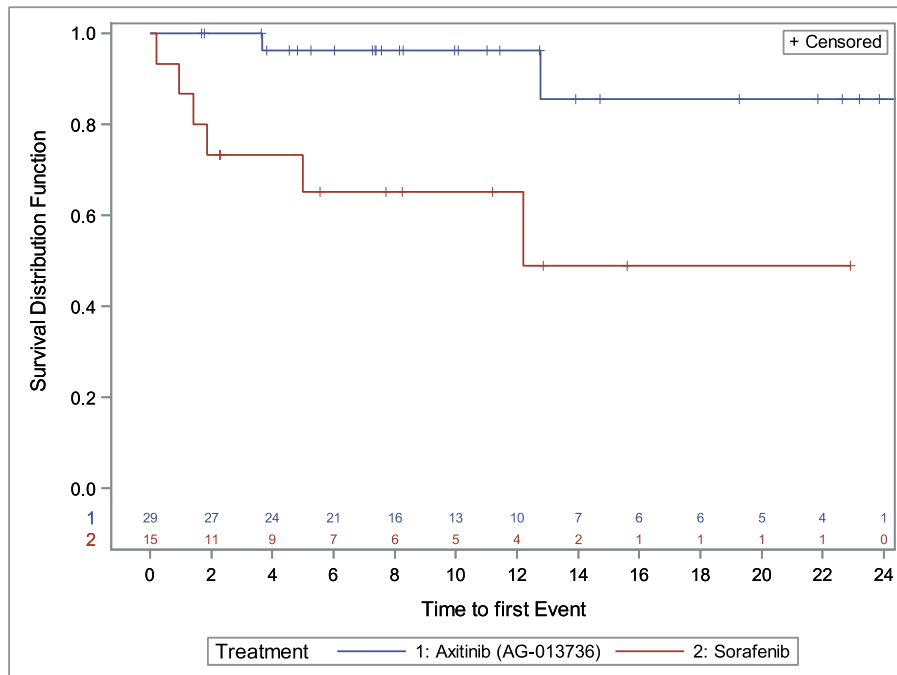


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für **Blutungen** aus RCT (A4061051/2L); ECOG-PS 1; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

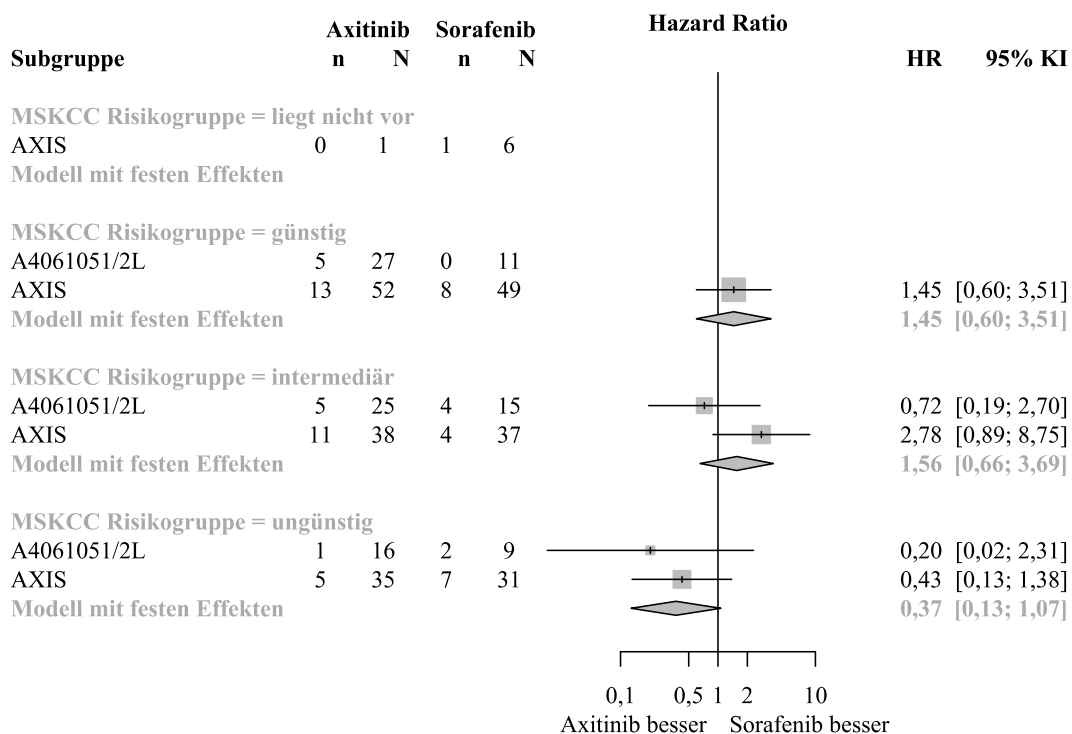


Abbildung 106: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Blutungen** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

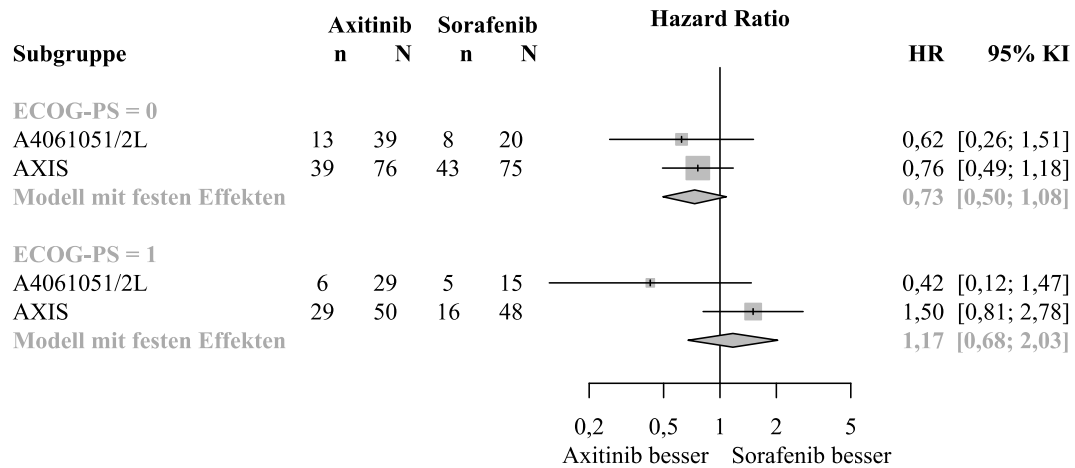


Abbildung 107: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Diarrhö** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **ECOG-PS**

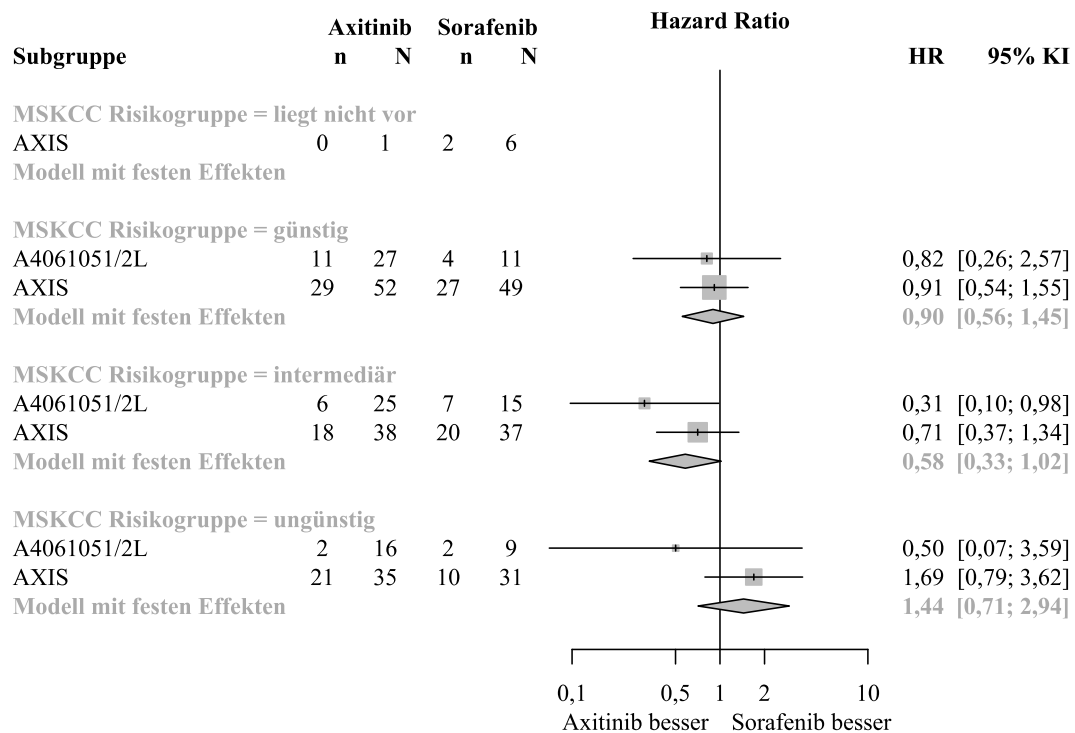


Abbildung 108: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Diarrhö** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

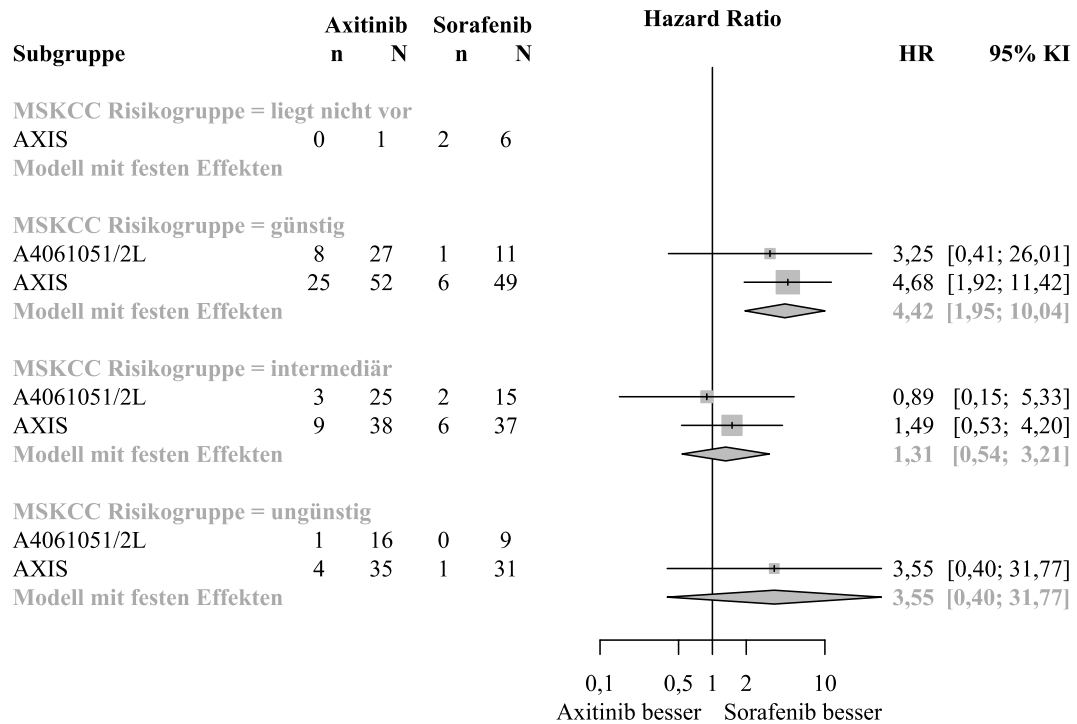


Abbildung 109: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Dysphonie** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

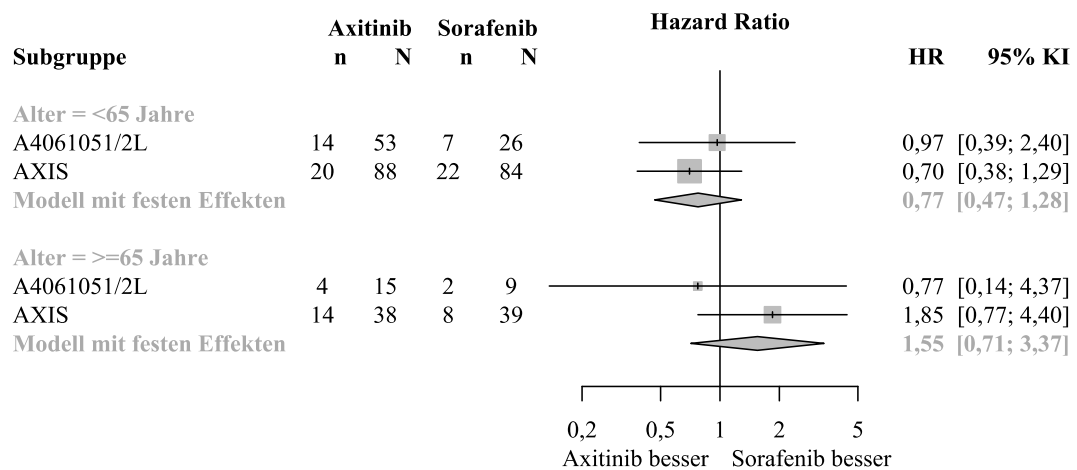


Abbildung 110: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Gewichtsverlust** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Alter**

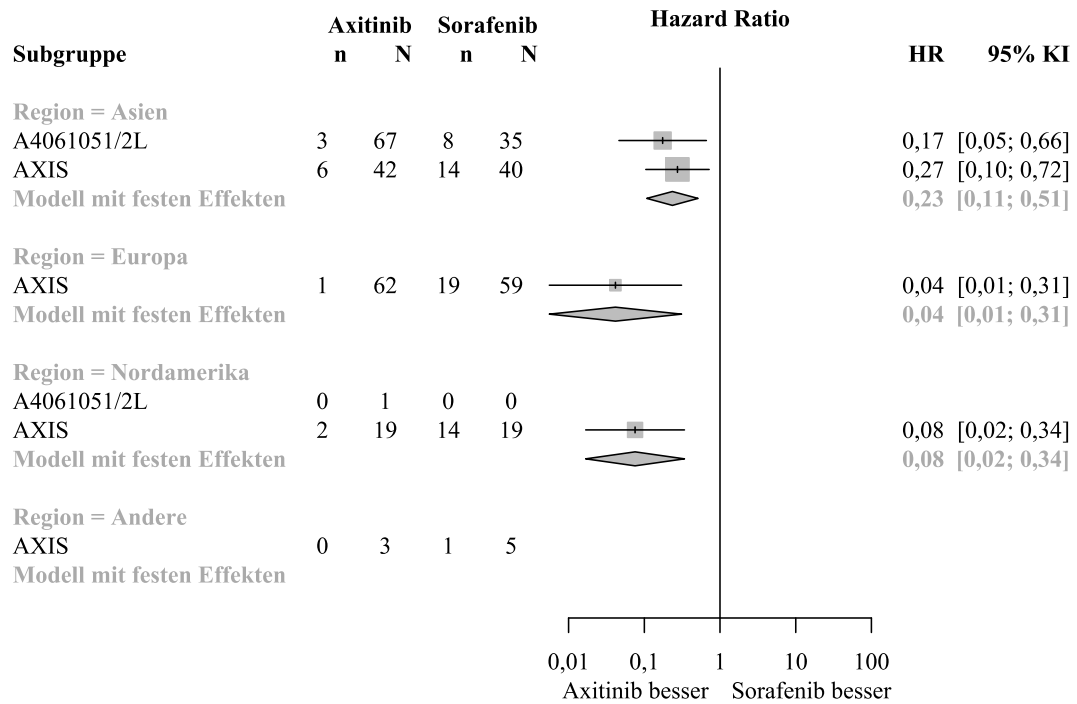


Abbildung 111: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Haarausfall** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Region**

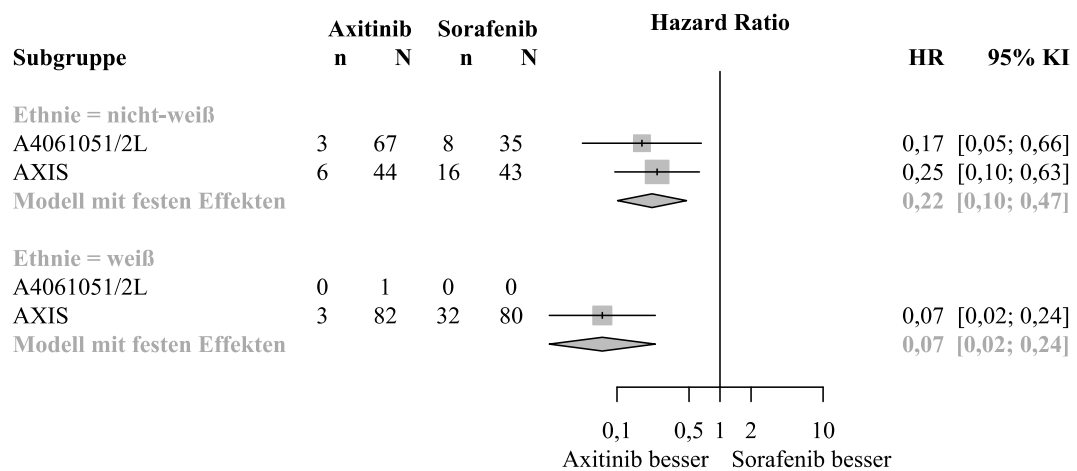


Abbildung 112: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Haarausfall** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Ethnie**

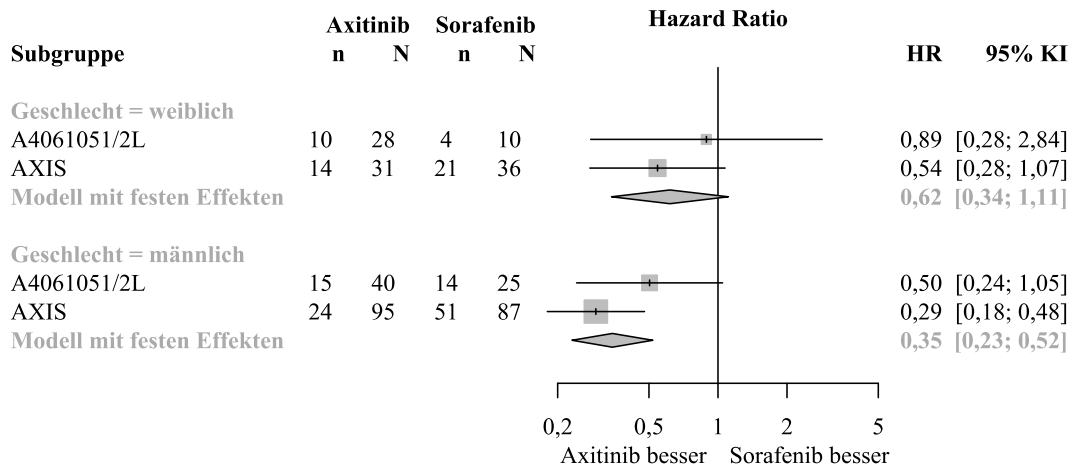


Abbildung 113: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Hand-Fuß-Syndrom** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Geschlecht**

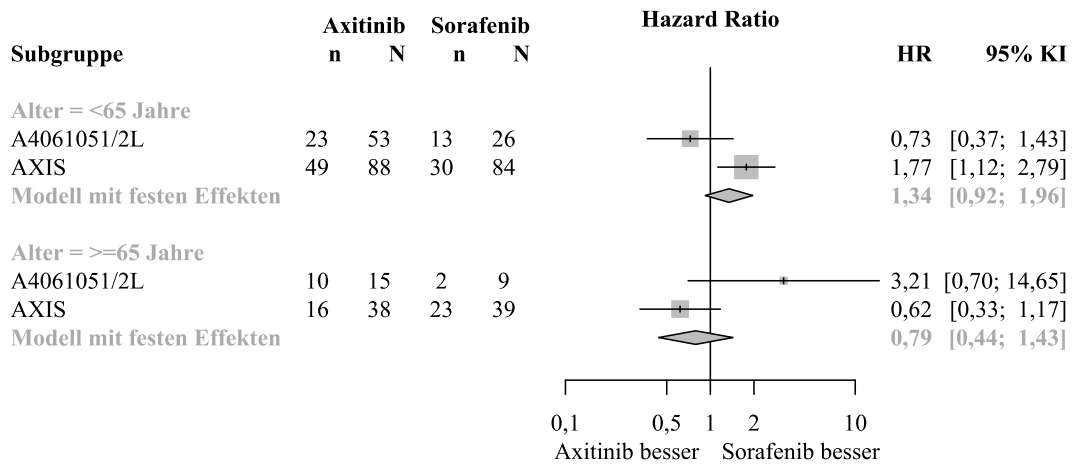


Abbildung 114: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Hypertonie** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Alter**

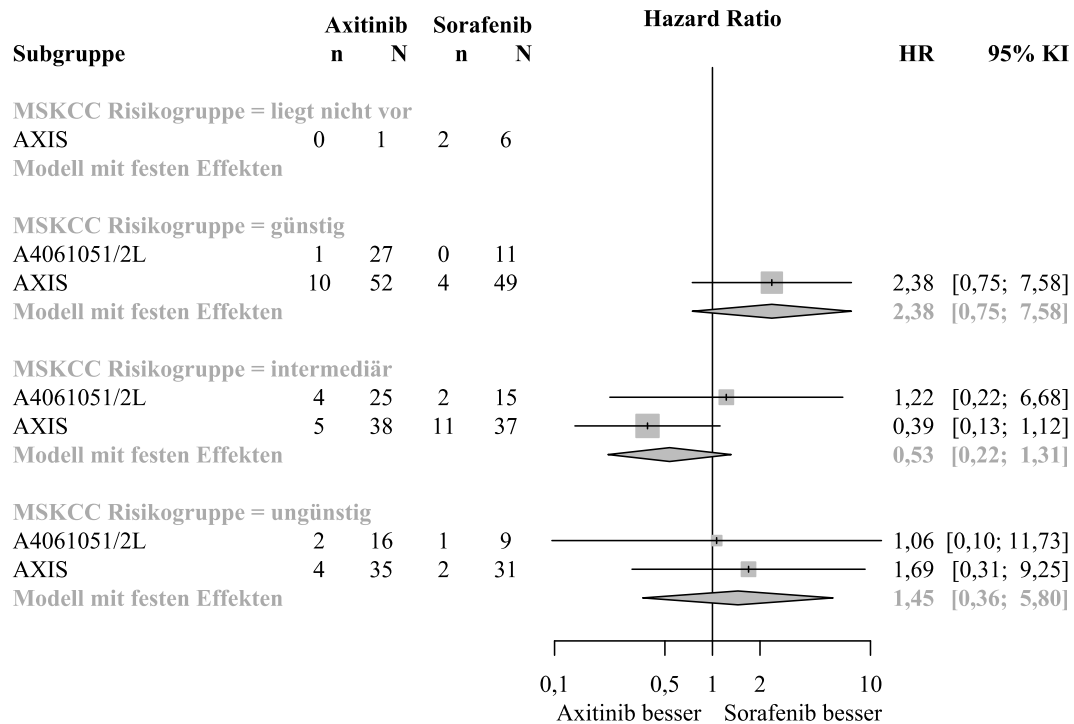


Abbildung 115: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Obstipation** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

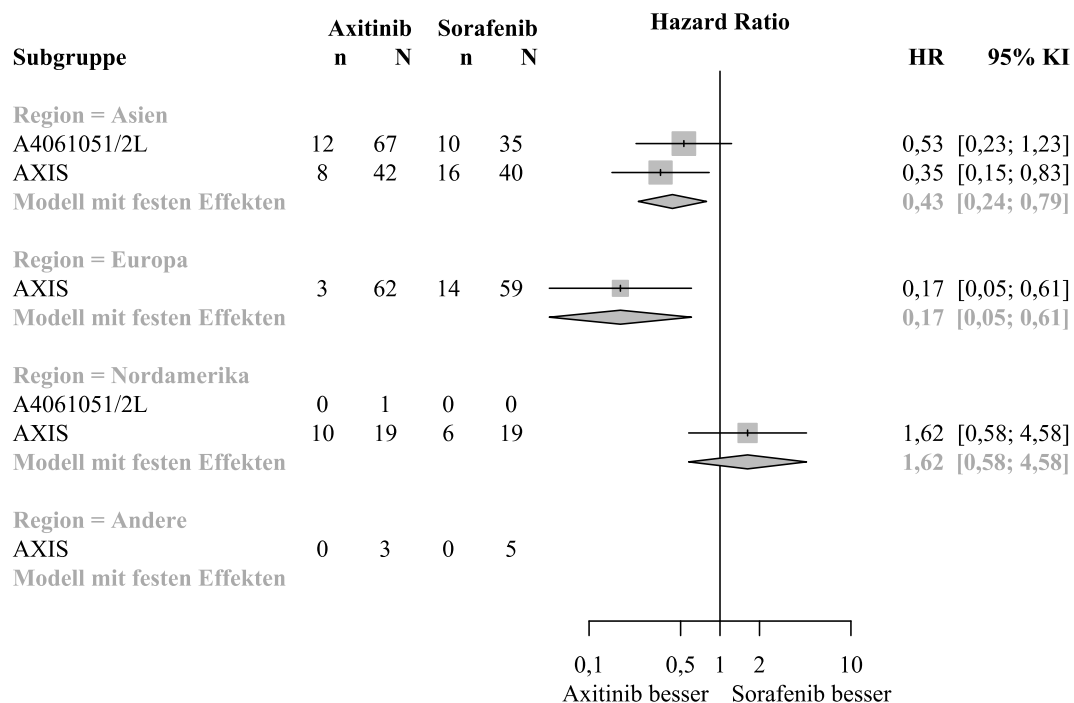


Abbildung 116: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Rash** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Region**

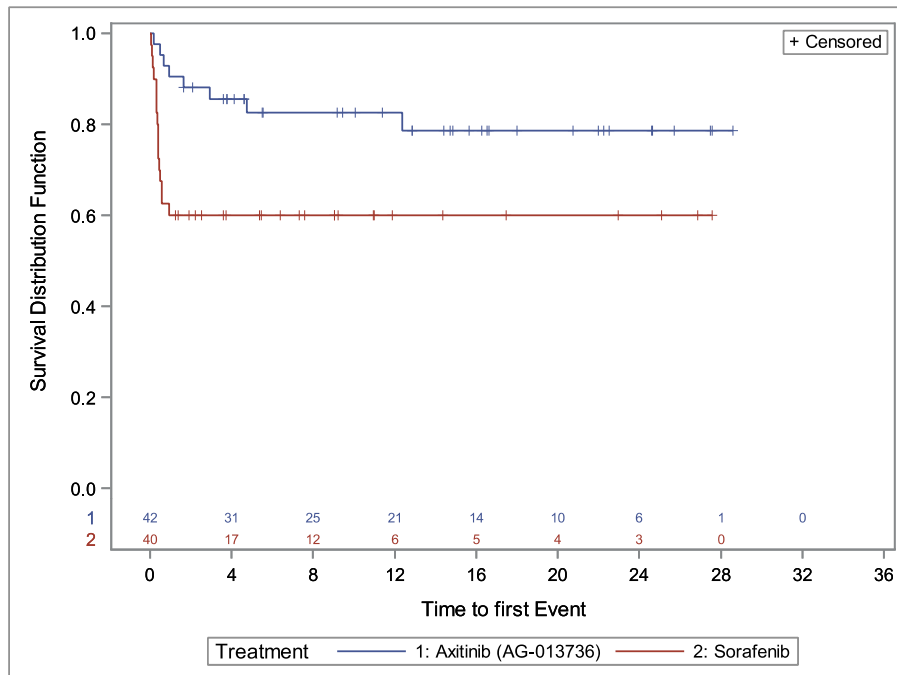


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (AXIS); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

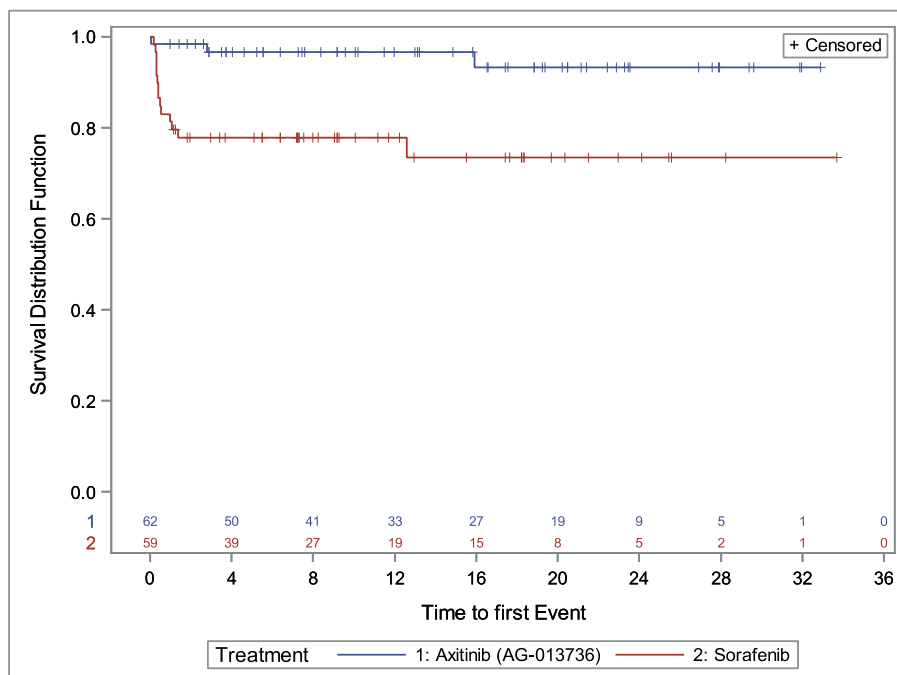


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (AXIS); Region – Europa; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

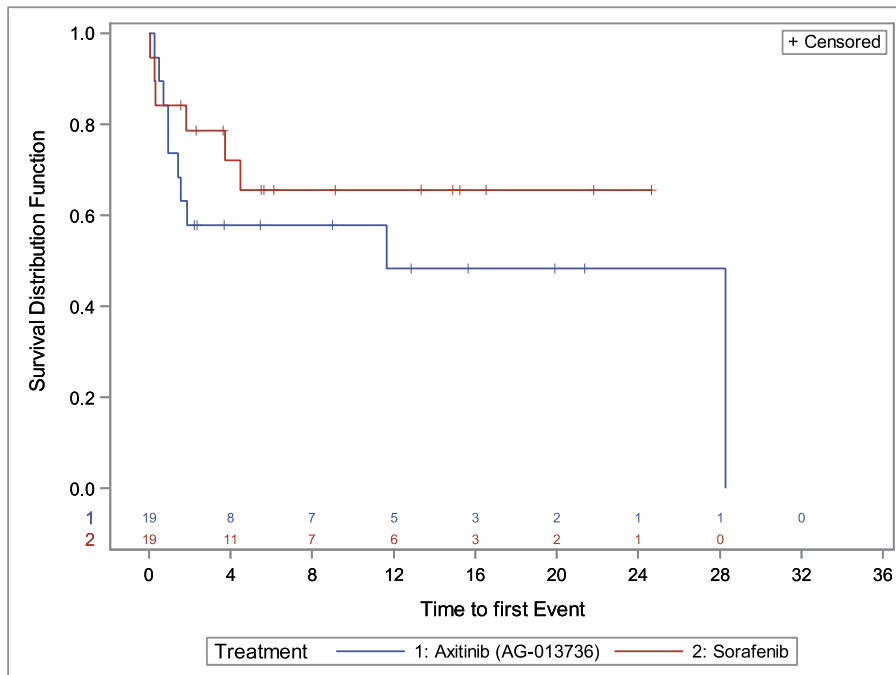


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (AXIS); Region – Nordamerika; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

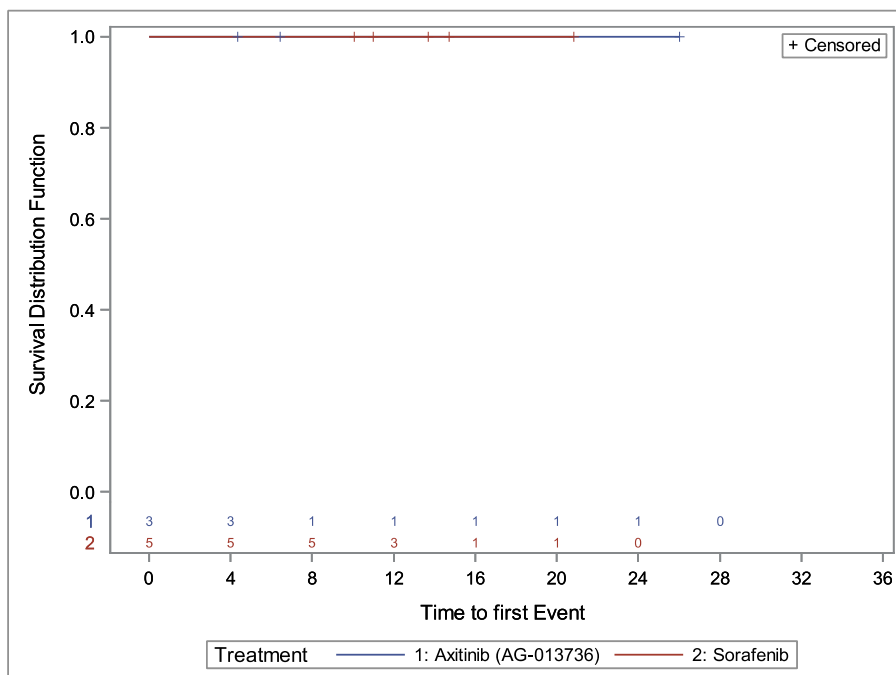


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (AXIS); Region – andere; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

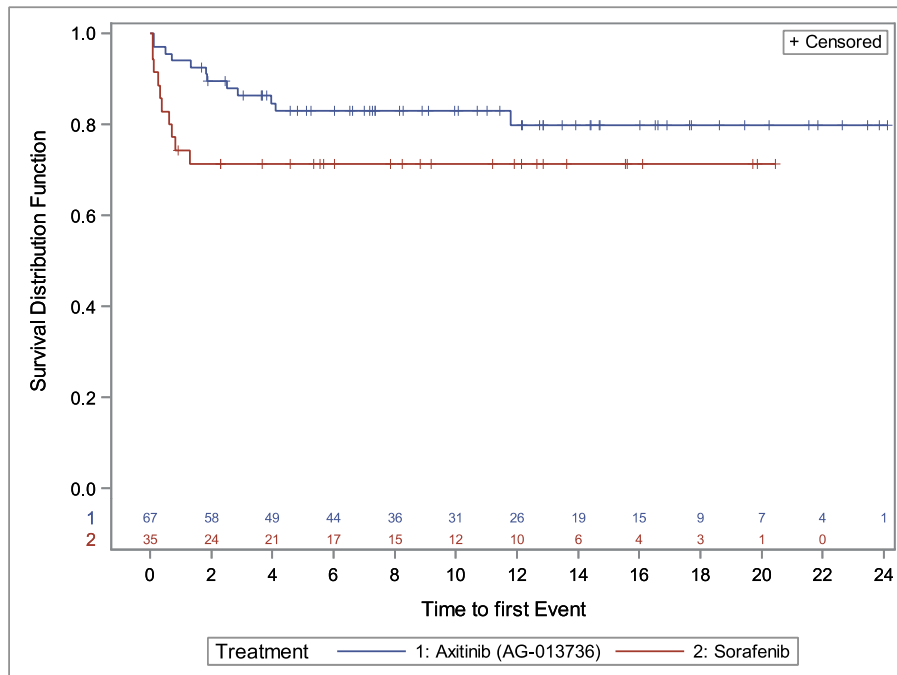


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für **Rash** aus RCT (A4061051/2L); Region – Asien; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

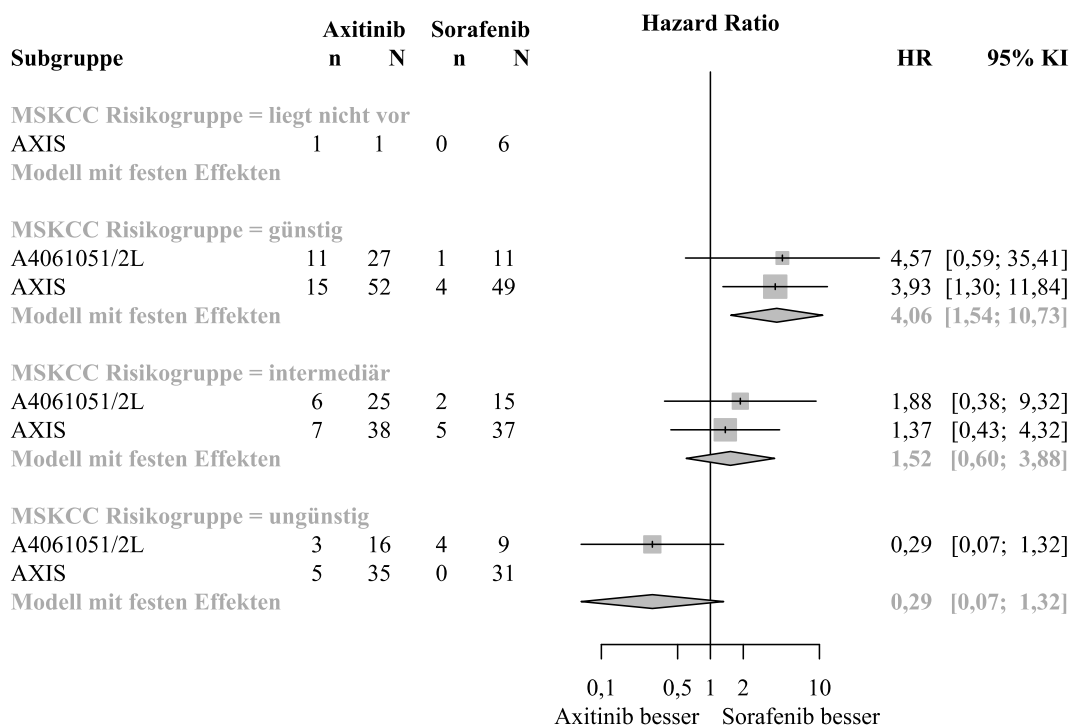


Abbildung 122: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

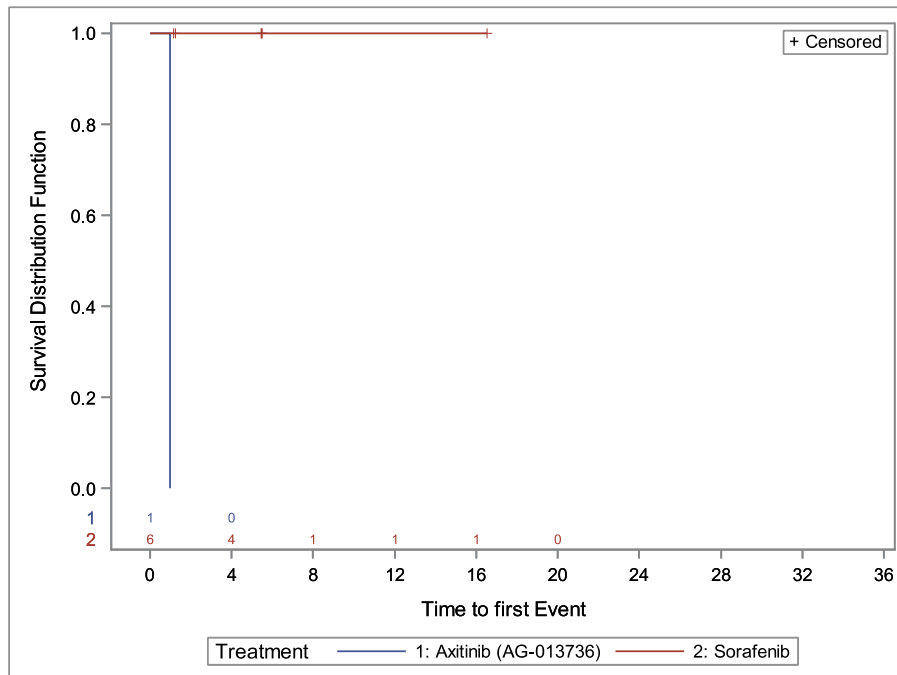


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – liegt nicht vor; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **MSKCC-Risikogruppe**

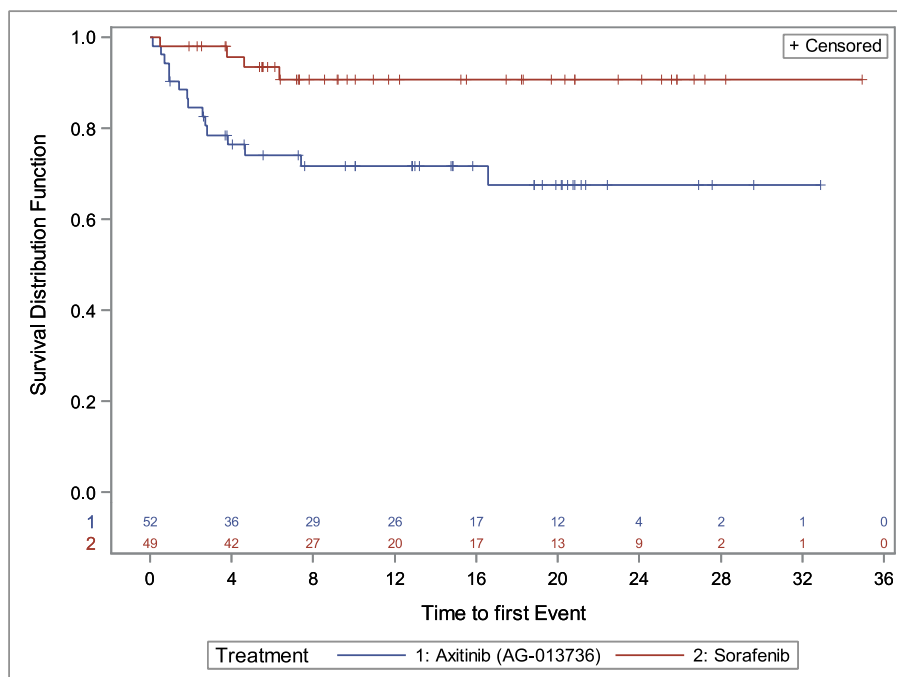


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – günstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

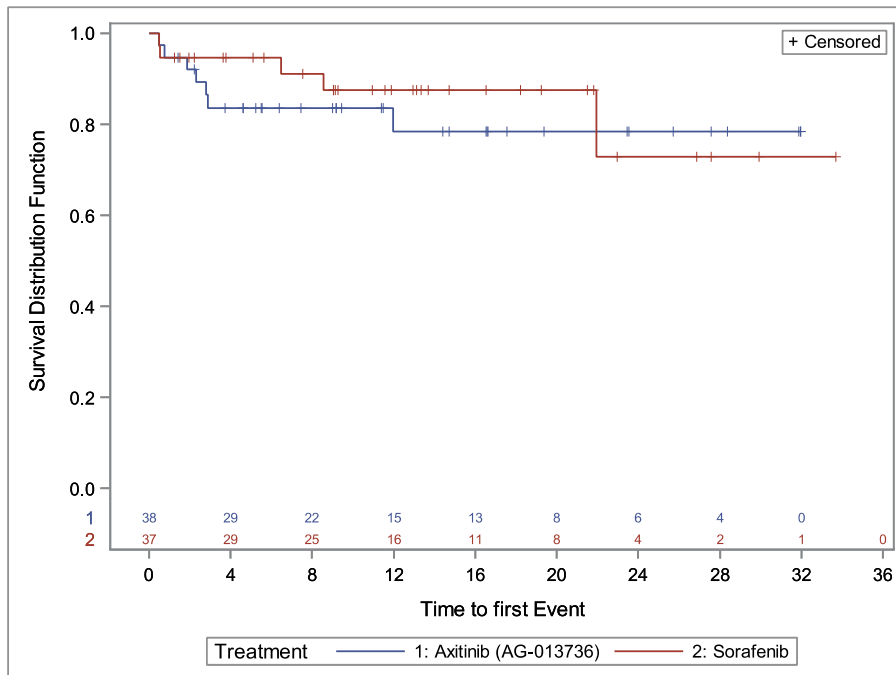


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – intermediär; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

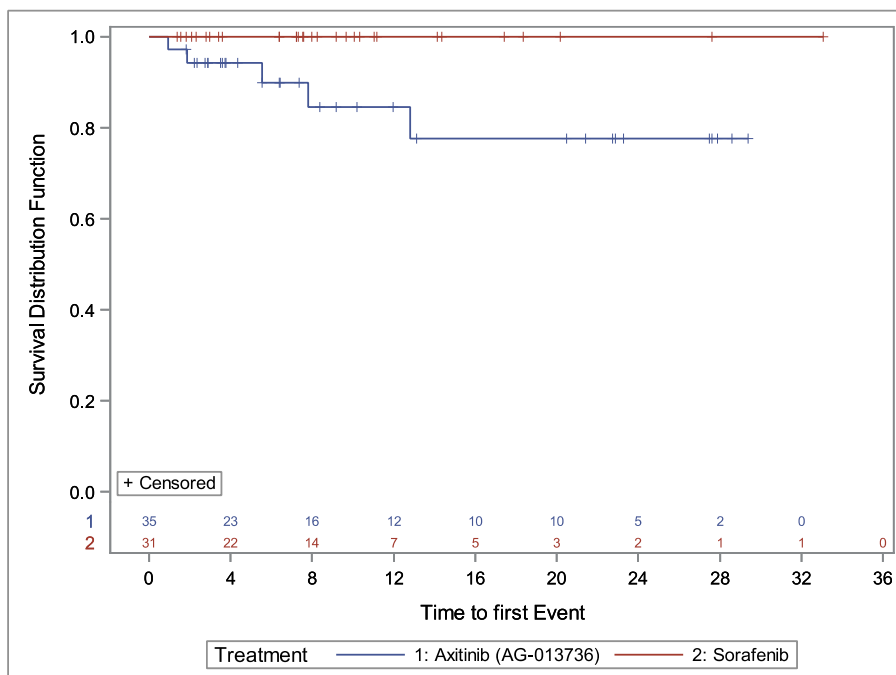


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (AXIS); MSKCC-Risikogruppe – ungünstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

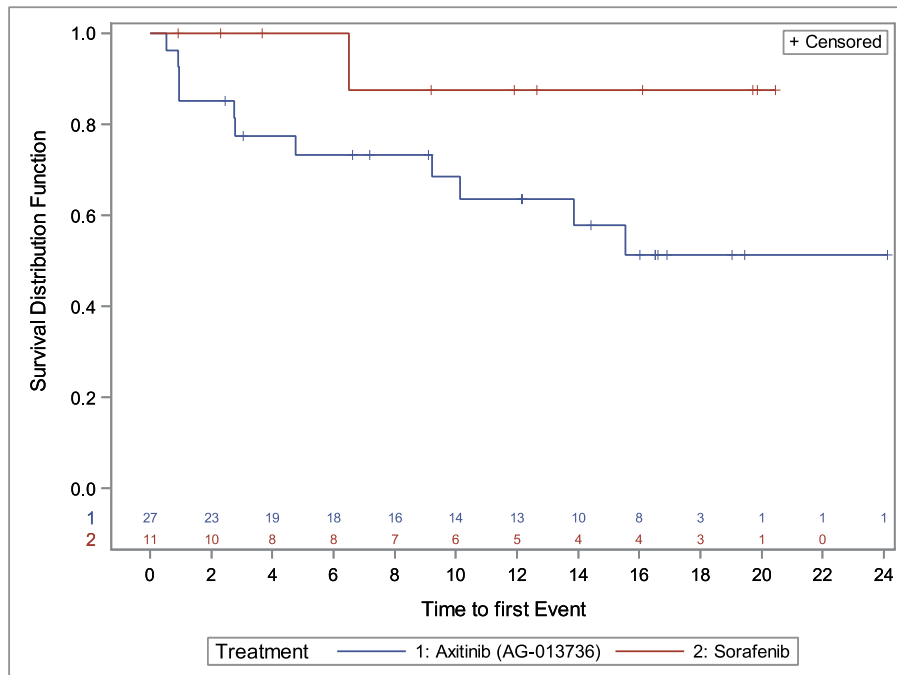


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – günstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

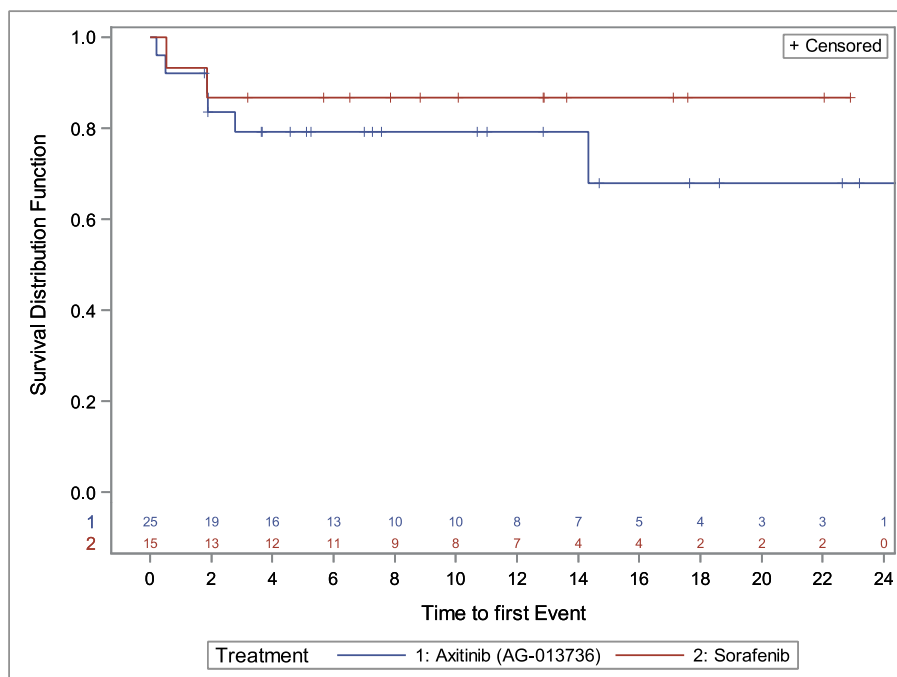


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – intermediär; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

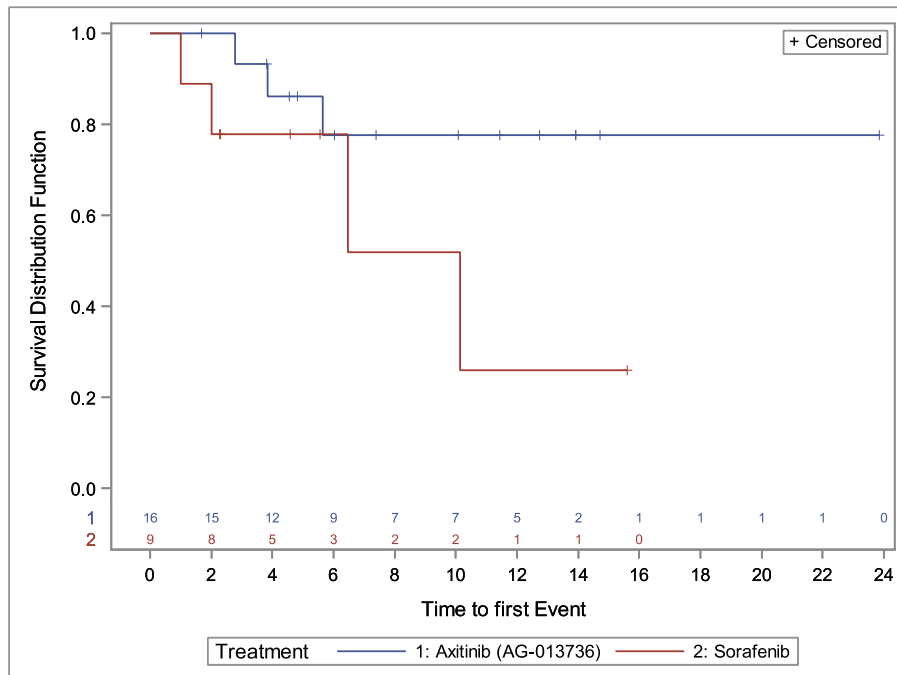


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für **Schilddrüsenunterfunktion** aus RCT (A4061051/2L); MSKCC-Risikogruppe – ungünstig; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

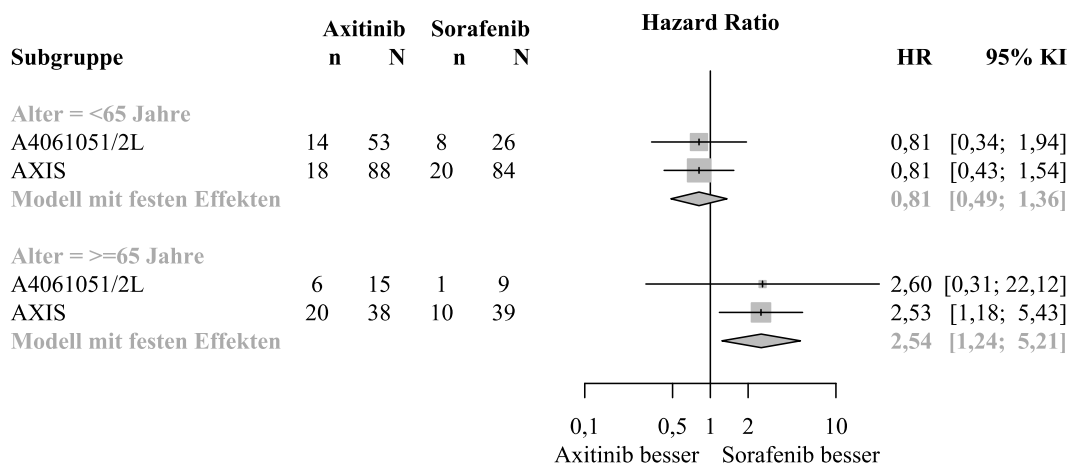


Abbildung 130: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien AXIS und A4061051/2L für **verminderter Appetit** aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population): **Alter**

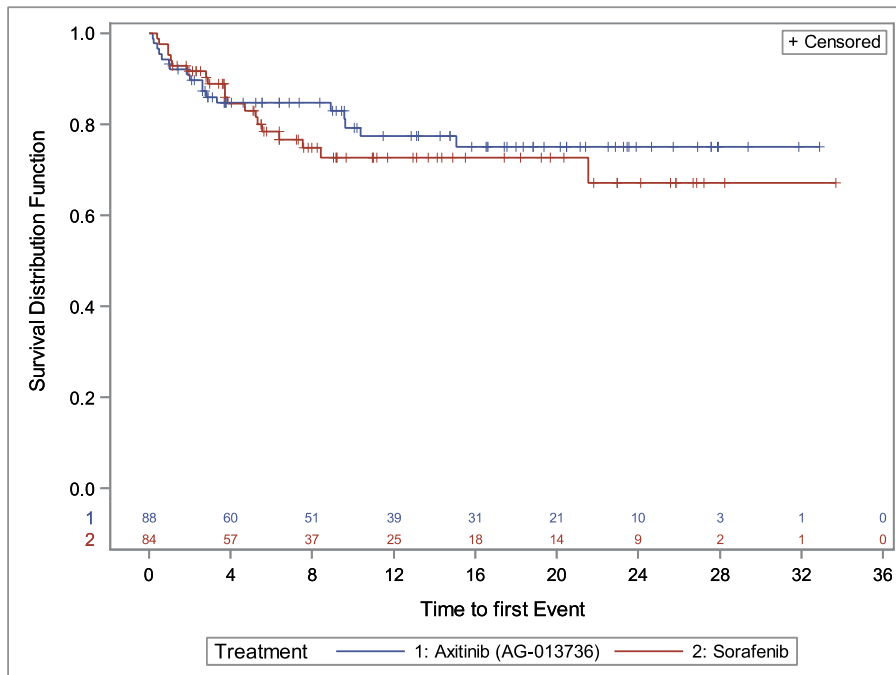


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (AXIS); Alter – < 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

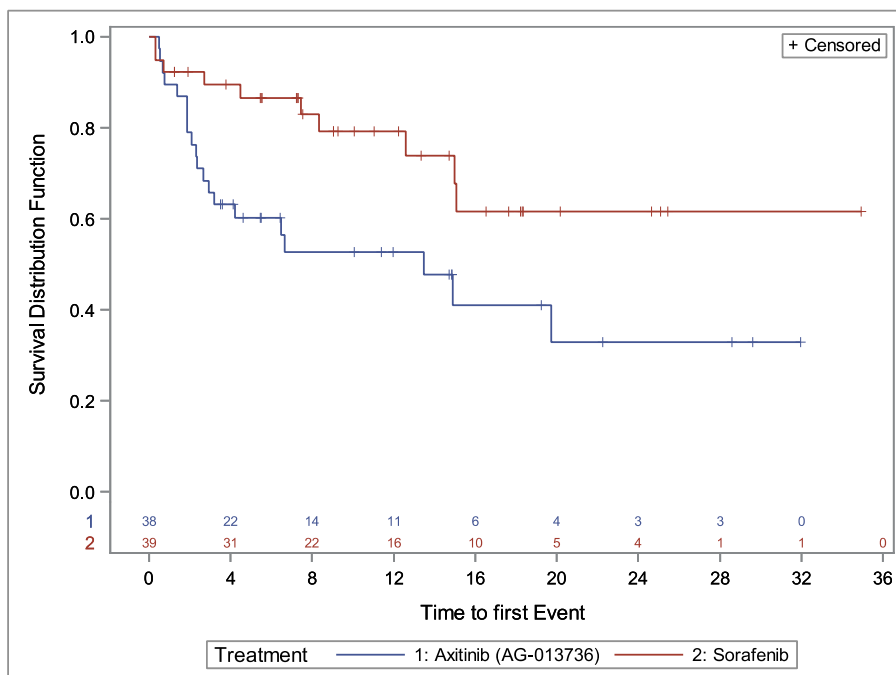


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (AXIS); Alter – ≥ 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

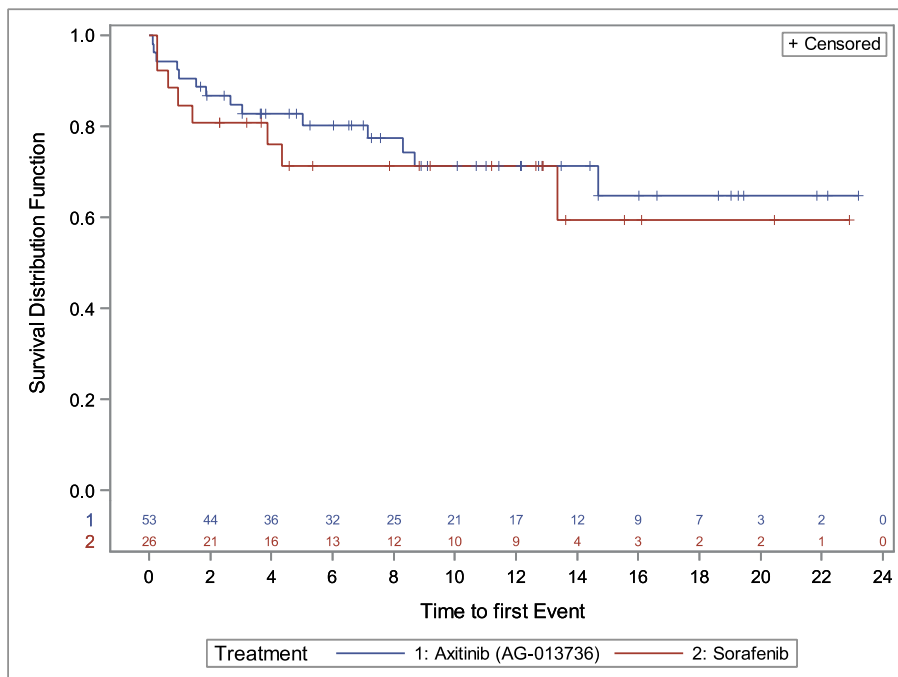


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (A4061051/2L); Alter – < 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

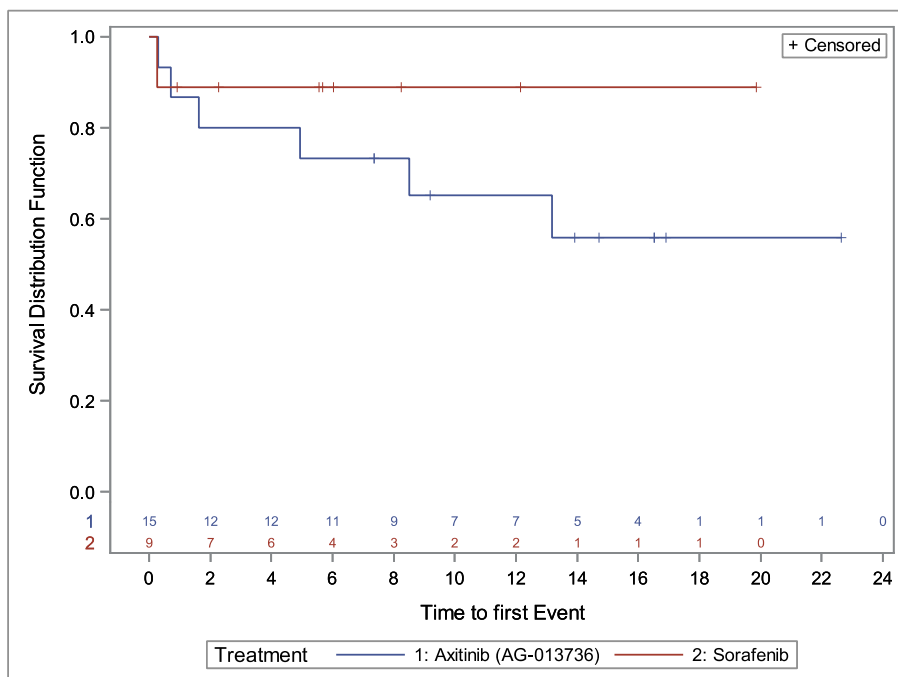


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für **verminderter Appetit** aus RCT (A4061051/2L); Alter – ≥ 65 Jahre; Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Population der erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Zytokinen wurden die Ergebnisse der Studien AXIS und A4061051/2L dargestellt und bei homogener Datenlage in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Im Rahmen der Studie AXIS wurden 251 Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft. Im Rahmen der Studie A4061051/2L wurden 103 Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft.

Die Dauer der Behandlung ist in beiden Studien patientenindividuell. Die Bewertung des Behandlungseffekts erfolgt anhand von Ereigniszeitanalysen der Endpunkte OS, PFS, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Falls das HR nicht berechenbar ist (kein Ereignis in einem der Behandlungsarme) wird das RR zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, die Ergebnissicherheit dann jedoch herabgestuft, da die unterschiedlichen Behandlungsdauern nicht mehr berücksichtigt werden.

Mortalität

Die Analyse des OS zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Die Analyse des PFS zeigt in beiden Studien eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Axitinib. Das mediane PFS ist unter der Behandlung mit Axitinib 6 Monate (AXIS) bzw. 4 Monate (A4061051/2L) länger als unter der Behandlung mit Sorafenib. In der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der stratifizierten Analyse ist 0,46 [0,32; 0,68], der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests ist < 0,0001. In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter, Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,50; 1,47]). In der Meta-Analyse zeigt sich substantielle Heterogenität ($I^2 = 70,5\%$; $p = 0,0003$), eine Interpretation der Meta-Analyse ist nicht sinnvoll.

Die Symptomatik der Patienten wurde mittels EQ-5D VAS und des Fragebogens FKSI-DRS erhoben. Für den Endpunkt Symptomatik anhand des EQ-5D VAS zeigt sich in keiner der beiden Studien mittels der MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied. Auch bezüglich der Symptomatik anhand des FKSI-DRS zeigt sich weder in der MMRM-Analyse noch in der Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung definiert als einen Abfall um mindestens 3 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien jeweils mittels des FKSI-15-Fragebogens erhoben. Bezüglich der MMRM-Analyse ergibt sich in keiner Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 5 Punkte) zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 11,6\%$; $p = 0,2875$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse ist 0,72 [0,54; 0,98], der p-Wert ist 0,0359.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich SUE zeigt die Meta-Analyse eine substanziell heterogene Datenlage zwischen den Studien ($I^2 = 71,2\%$; $p = 0,0623$), eine Interpretation des Gesamtschätzers der Meta-Analyse ist daher nicht sinnvoll. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie AXIS zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,64; 1,59]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 3,01 [1,05; 8,66]).

Bezüglich UE, die zum Studienabbruch führen, ergibt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 48,0\%$; $p = 0,1655$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,9074$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Häufige unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse, Asthenie, Blutungen, Diarrhö, Erbrechen, Fatigue, gastrointestinale Perforation, Gewichtsverlust, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Obstipation, PRES, Schilddrüsenüberfunktion, venöse Embolie- und Thromboseereignisse und verminderter Appetit bestehen bei Betrachtung der Meta-Analysen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Für den Endpunkt Dysphonie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6580$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 2,61 [1,52; 4,48], der p-Wert ist 0,0005. Dysphonie mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat in keinem der Behandlungsarme auf.

Für den Endpunkt Haarausfall ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,7425$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,14 [0,08; 0,27], der p-Wert ist $< 0,0001$.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 8,1\%$; $p = 0,2968$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 0,39 [0,28; 0,55], der p-Wert ist $< 0,0001$. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich auch bei Betrachtung der Fälle mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 : hier zeigt sich in der Studie AXIS ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,11; 0,59]; 0,0006), in der Studie A4061051/2L ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,12; 1,85]; 0,2626).

Für den Endpunkt Nausea ergibt die Meta-Analysen bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6785$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 1,85 [1,07; 3,22], der p-Wert ist 0,0288. Betrachtet man nur die Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 , so zeigt sich in der Studie AXIS kein signifikanter Behandlungseffekt; in der Studie A4061051/2L traten keine Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Für den Endpunkt Rash ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2 = 0\%$; $p = 0,8780$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,48 [0,30; 0,76], der p-Wert ist 0,0015. Rash mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat in keinem der Behandlungsarme auf.

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt die Meta-Analyse bei mittelmäßig heterogener Datenlage ($I^2 = 47,7\%$; $p = 0,1669$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 2,31 [1,31; 4,08], der p-Wert ist 0,0037. Schilddrüsenunterfunktion mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 trat nur bei einem Patienten der Studie A4061051/2L im Axitinib-Arm auf.

Effektmodifikationen

Es liegen für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Angaben in Abschnitt 4.3.2.1 beziehen sich auf die Sunitinib-Population. Ergebnisse aus direkt-vergleichenden Studien für die Zytokin-Population wurden bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A4061032 (AXIS)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Studienbeginn: September 2008 Studienende: Februar 2016	Axitinib Sorafenib
A4061051/2L	Nein	Ja	Laufend	Studienbeginn: August 2009 geplantes Studienende: Februar 2017	Axitinib Sorafenib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-47 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle enthält alle von Pfizer durchgeführten laufenden und abgeschlossenen randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib im beschriebenen Anwendungsgebiet. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 01.02.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-47 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	Nicht zutreffend

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Um Studien für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib und der zVT Nivolumab in der Sunitinib-Population zu identifizieren, wurde am 11.01.2017 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Es wurde getrennt nach dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT gesucht und jeweils jegliche Vergleichstherapie zugelassen.

Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib (Sunitinib-Population)

Die insgesamt 1.635 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach den präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) zunächst anhand des Abstracts beurteilt. Anschließend wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext beschafft und ebenfalls anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert.

Es konnten zwei randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert werden, in denen Axitinib mit Sorafenib verglichen wird:

- Studie A4061032 (AXIS) (38-45)
- Studie A4061051/2L (46)

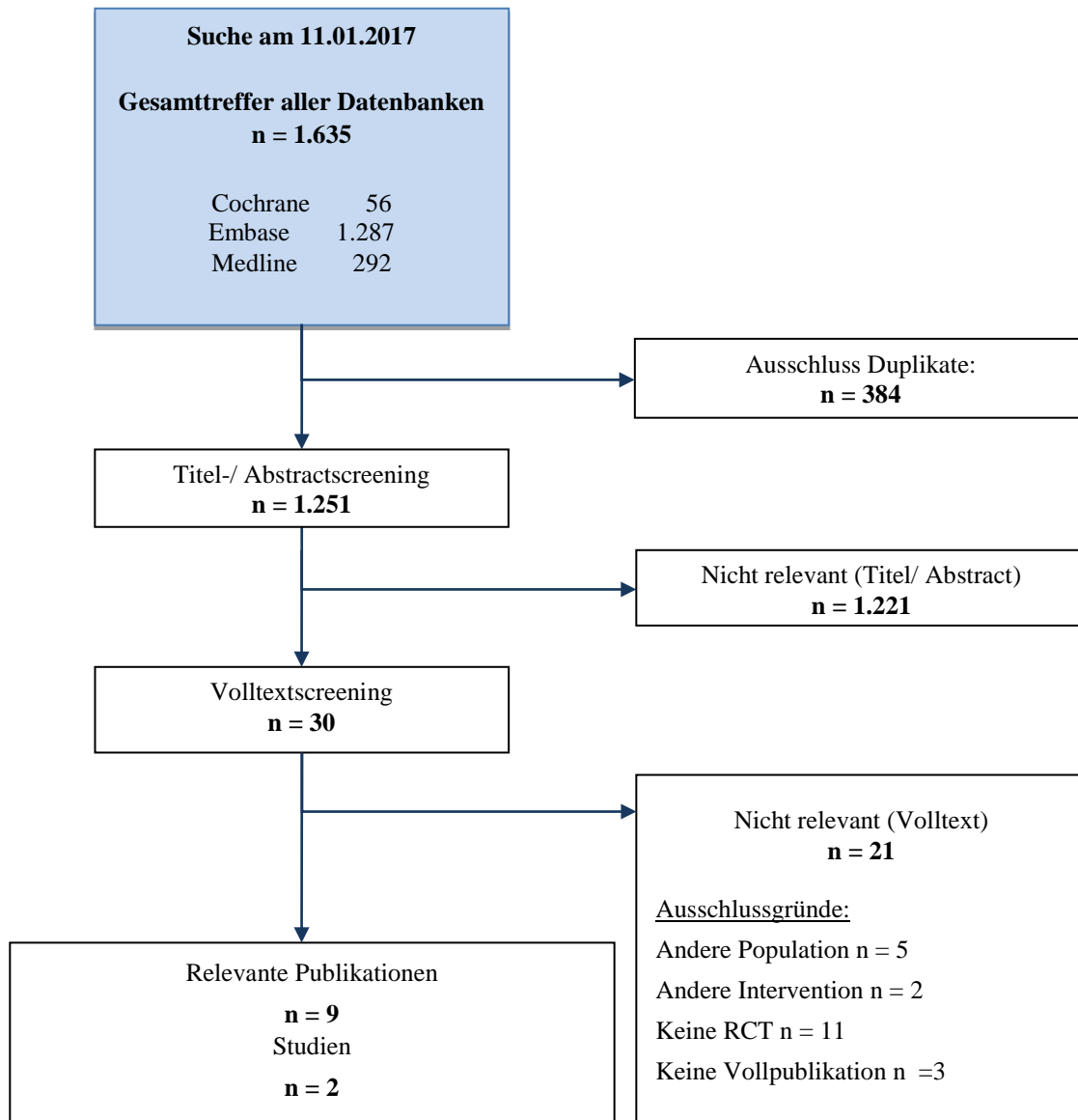


Abbildung 135: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib für indirekte Vergleiche (Sunitinib-Population)

Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab (Sunitinib-Population)

Die Literaturrecherche nach Studien zu Nivolumab ergab insgesamt 740 Treffer. Diese wurden anhand der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) zunächst auf Abstract- und dann auf Volltextebene selektiert.

Es wurde eine relevante randomisierte, kontrollierte Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, welche Nivolumab mit Everolimus vergleicht:

- Studie CheckMate 025 (64, 65)

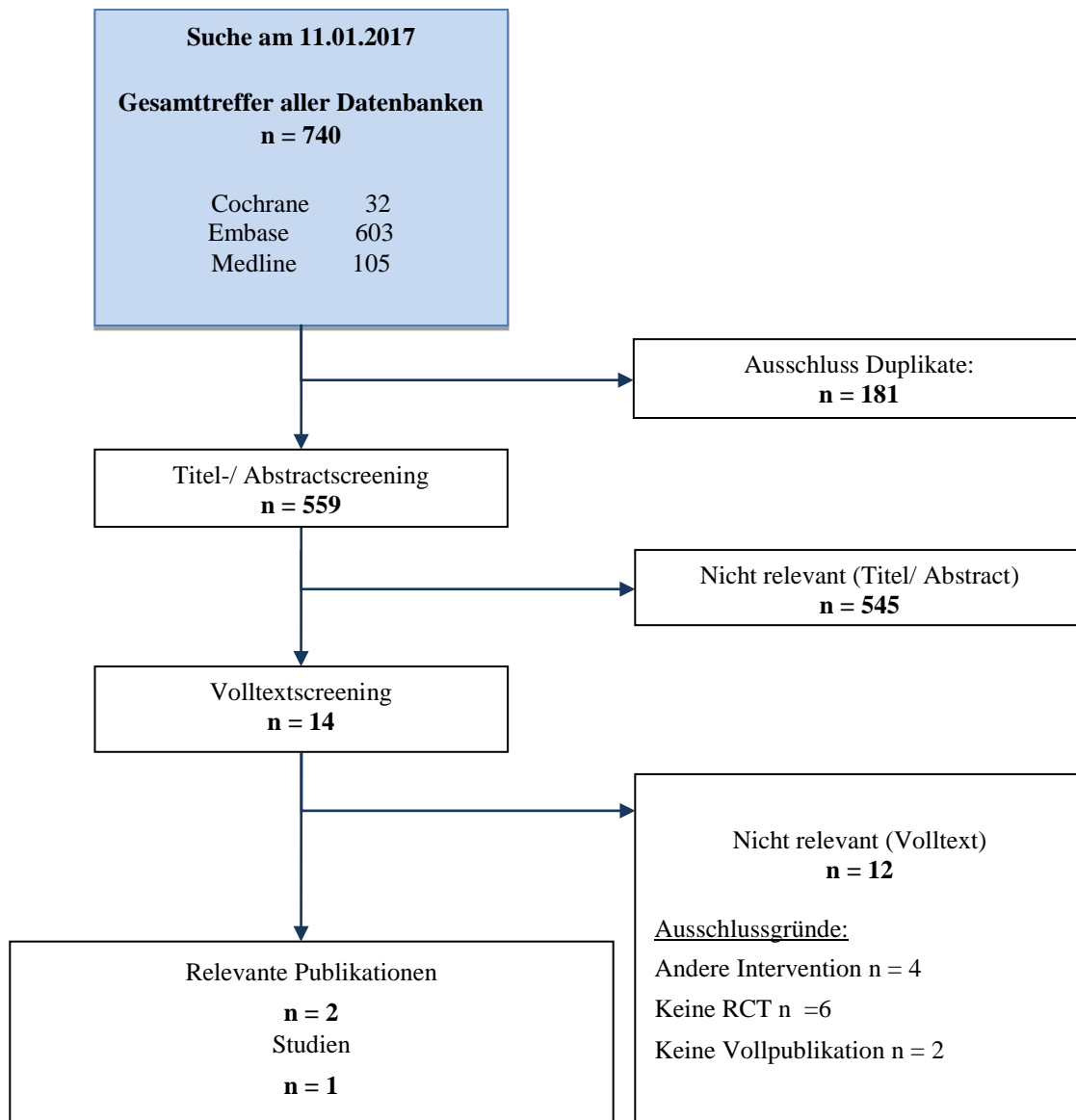


Abbildung 136: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab für indirekte Vergleiche (Sunitinib-Population)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-47) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib				
AXIS (A4061032)	<u>NCT00678392:</u> ClinicalTrials.gov (47) ICTRP (48) <u>EUCTR2008-001451-21:</u> EU-CTR (49) Pharmnet.Bund (50)	Ja	Ja	Abgeschlossen
A4061051/2L	<u>NCT00920816:</u> ClinicalTrials.gov (51) ICTRP (52) <u>EUCTR2010-018585-23:</u> EU-CTR (53)	Ja	Ja	Laufend
RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab				
CheckMate 025	<u>NCT01668784:</u> ClinicalTrials.gov (66) <u>EUCTR2011-005132-26:</u> EU-CTR (67) ICTRP (68) PNB (69)	Nein	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 11.01.2017 für Nivolumab und zum 12.01.2017 für Axitinib ab.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-50: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib						
AXIS (A4061032)	Ja	Ja	Nein	Ja (54)	Ja (47-50)	Ja (38-45)
A4061051/2L	Nein	Ja	Nein	Ja (55)	Ja (51-53)	Ja (46)
aktivkontrolliert, RCT mit der zVT Nivolumab						
CheckMate 025	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (66-69)	Ja (64, 65)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für die Sunitinib-Population ergab, dass sich 3 Studien potenziell für einen indirekten Vergleich eignen:

Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels konnten 2 Studien (Studie AXIS und Studie A4061051/2L) identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel eignen. In den Studien wird Axitinib mit Sorafanib verglichen. Für die Sunitinib-Populationen der Studien sind die Baselinecharakteristika in den Zusatzauswertungen enthalten und die Ergebnisse in den Studienberichten verfügbar.

Auf der Seite der zVT Nivolumab wurde 1 Studie (Studie CheckMate 025) gefunden, die sich prinzipiell für einen indirekten Vergleich eignen könnte. Die Studie vergleicht die Behandlung mit Nivolumab gegenüber einer Behandlung mit Everolimus. In die Studie wurden Patienten mit jeglicher anti-angiogener Vorbehandlung eingeschlossen, weshalb die Studienpopulation nicht direkt der Zielpopulation Sunitinib-vorbehandelter Patienten entspricht. Die Baselinecharakteristika werden im Folgenden betrachtet, um die Eignung der Studie gemäß IQWiG-Methodik zu untersuchen (11). In den Studienpublikationen sind die Ergebnisse für die Sunitinib-Population nicht getrennt berichtet. Wenn der Anteil der Sunitinib-behandelten Patienten an der Gesamtpopulation unter 80 % liegt, sind die verfügbaren Ergebnisse nicht zur Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zu Axitinib						
AXIS	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.1					
A4061051/2L	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.1					
Studie zu Nivolumab						
CheckMate 025	RCT, offen, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach anti- angiogenetischer Vortherapie Zweitlinien- oder spätere Therapie, es waren bis zu 3 systemische Vortherapien im fortgeschrittenen/ metastasierten Stadium zugelassen.	Behandlung mit Nivolumab (n = 410) Behandlung mit Everolimus (n = 411)	Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Tod, Krankheits- progression, Unverträglichkeit, Studienabbruch. Bei Krankheits- progression konnte die Studienmedikation bei guter Verträglichkeit weitergeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Patient weiterhin von der Behandlung profitiert.	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika 10/2012–laufend Data-cut-off: 06/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS, Symptomatik (EQ-5D, FKSI- DRS), UE
EQ-5D: European Quality of Life Group Self-Report Questionnaire, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms, RCC: Nierenzellkarzinom, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen für indirekte Vergleiche

Studie	Axitinib / Nivolumab	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Behandlungscharakteristika
Studien zu Axitinib			
AXIS	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.1		
A4061051/2L	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.1		
Studie zu Nivolumab			
CheckMate 025	3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab intravenös alle 2 Wochen Keine Dosisanpassung möglich	10 mg Everolimus 1 x täglich Dosisanpassung nach patientenindividueller Verträglichkeit möglich	Begleitmedikation: Keine Chemotherapie, keine anderen experimentellen Krebstherapien, keine immunsuppressiven Therapien, keine systemisch verabreichten Kortikosteroide (> 10 mgPrednisone-Äquivalent/Tag), Palliative Radiotherapie ist erlaubt (jedoch nicht an Zielläsionen), keine starken CYP3A4-Inhibitoren Folgetherapie und Nachbeobachtung: Nach Progression kann die Studientherapie weitergeführt werden, falls der Prüfarzt von einem Nutzen für den Patienten ausgeht.
CYP3A4: Cytochrom P450 (Isoform 3A4)			

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

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Ziel-/ Studienpopulationen (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib auf Seiten von Axitinib, Gesamtpopulation auf Seiten von Nivolumab) für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	Ethnie weiß / nicht-weiß n (%)
		Median [Range]	< 65 / ≥ 65 n (%)		
Studien zu Axitinib					
AXIS Axitinib nach Therapie mit Sunitinib	194	61 [22; 82]	124 (63,9) / 70 (36,1)	50 (25,8) / 144 (74,2)	159 (82,0) / 35 (18,0)
A4061051/2L Axitinib nach Therapie mit Sunitinib	67	56 [27; 81]	57 (85,1) / 10 (14,9)	13 (19,4) / 54 (80,6)	1 (1,5) / 66 (98,5)
Studie zu Nivolumab					
CheckMate 025 Nivolumab nach anti- angiogener Vortherapie	410	62 [23; 88]	257 (62,7) / 153 (37,3)	95 (23,2) / 315 (76,8)	353 (86,1) / 57 (13,9)
Quellen: Zusatzauswertungen AXIS Tabelle 1032.0.2 (56), Zusatzauswertungen A4061051/2L Tabelle 1051.0.2(57), CheckMate 025 (64, 66) m: männlich, w:weiblich					

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

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Ziel- / Studienpopulationen (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib auf Seiten von Axitinib, Gesamtpopulation auf Seiten von Nivolumab) für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Region Nordamerika / Europa / Asien / andere n (%)	ECOG Performance Status 0 / 1 n (%)	MSKCC-Risikogruppe ^a günstig / intermediär / ungünstig / liegt nicht vor n (%)	Anzahl vorangegangener anti- angiogener Therapien 1 / 2 n (%)	Art vorangegangener systemischer Therapien Sunitinib / Pazopanib / Axitinib n (%)
Studien zu Axitinib						
AXIS						
Axitinib nach Therapie mit Sunitinib	194	57 (29,4) / 99 (51,0) / 29 (14,9) / 9 (4,6)	100 (51,5) / 94 (48,5) ^b	39 (20,1) / 81 (41,8) / 67 (34,5) / 7 (3,6)	194 (100) / 0	194 (100) / 0 / 0
A4061051/2L						
Axitinib nach Therapie mit Sunitinib	67	0 / 1 (1,5) / 66 (98,5) / 0	46 (68,7) / 21 (31,3) ^b	20 (29,9) / 29 (43,3) / 18 (26,9)	67 (100) / 0	67 (100) / 0 / 0
Studie zu Nivolumab						
CheckMate 025 Nivolumab nach anti- angiogener Vortherapie	410	174 (42,4) / 140 (34,1) ^c / k. A. / 96 (23,4)	k. A.	145 (35,4) / 201 (49,0) / 64 (15,6) / 0	294 (71,7) / 116 (28,3)	246 (60,0) / 119 (29,0) / 51 (12,4)
Quellen: Zusatzauswertungen AXIS Tabelle 1032.0.2 (56), Zusatzauswertungen A4061051/2L Tabelle 1051.0.2 (57), CheckMate 025 (64, 66)						
a: Die Einteilung der MSKCC-Risikogruppe erfolgt in 3 Kategorien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) (58). Zur Einschätzung des Risikos werden folgende prognostisch relevante Kriterien berücksichtigt:						
<ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes • Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl) • Karnofsky-Index < 80 %. 						
Der Karnofsky-Index wurde in den Studien zu Axitinib nicht erhoben. Verwendet wird daher die folgende Umrechnung des ECOG-PS in den Karnofsky-Index: ECOG-PS 0 entspricht einem Karnofsky-Index von ≥ 80 %, ECOG-PS 1 entspricht einem Karnofsky-Index von < 80 %						
Trifft keines der obengenannten Kriterien zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „günstig“. Treffen ein oder zwei Risikofaktoren zu, so ist die MSKCC-Risikogruppe „intermediär“. Bei						

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

Studie Gruppe	N	Region	ECOG Performance Status	MSKCC-Risikogruppe^a	Anzahl vorangegangener anti- angiogener Therapien	Art vorangegangener systemischer Therapien
		Nordamerika / Europa / Asien / andere n (%)	0 / 1 n (%)	günstig / intermediär / ungünstig / liegt nicht vor n (%)	1 / 2 n (%)	Sunitinib / Pazopanib / Axitinib n (%)
<p>drei oder mehr zutreffenden Risikofaktoren ist die MSKCC-Risikogruppe „ungünstig“.</p> <p>b: Gemäß Erhebung bei Randomisierung</p> <p>c: Nur Westeuropa</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, k. A.: keine Angabe, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p>						

Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich kann aufgrund der aktuellen Datenlage nicht durchgeführt werden, da die Grundvoraussetzungen bei den identifizierten Studien nicht gegeben sind. Zum einen kann eine ausreichende Ähnlichkeit der Zielpopulationen anhand der verfügbaren Baselinecharakteristika nicht gewährleistet werden und zum anderen liegen auf Seiten der zVT keine Daten für die relevante Patientenpopulation vor.

Die Zielpopulation entspricht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib. In der Studie AXIS und A4061051/2L stehen aus Zusatzauswertungen Baselinecharakteristika für Sunitinib-vorbehandelte Patienten zur Verfügung. Für die Studie CheckMate 025 liegen Baselinecharakteristika der gesamten Studienpopulation vor, jedoch nicht für die Zielpopulation. Eine vorangegangene Therapie mit Sunitinib hatten in dieser Studie 60,0 % der Patienten erhalten, nur 71,7 % der Patienten wurden in Zweitlinie behandelt (64). Damit entsprechen höchstens 60 % der Studienpopulation der Zielpopulation. Es ist nicht hinreichend plausibel oder nachgewiesen, dass die Ergebnisse auf die Zielpopulation übertragbar sind. Es ist unklar, ob die Baselinecharakteristika der Zielpopulation und der Studienpopulation der Studie CheckMate 025 vergleichbar sind. Folglich ist auch eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Baselinecharakteristika mit den Axitinib-Studien nicht möglich. Es bleibt also fraglich, ob sich die Studien ausreichend ähneln würden, um einen aussagekräftigen indirekten Vergleich durchzuführen.

Unabhängig von der Ähnlichkeit der identifizierten Studien, werden Ergebnisse für Sunitinib-vorbehandelte Patienten in der Studie CheckMate 025 nicht getrennt berichtet (64, 66). Demnach liegen für die Studie CheckMate 025 keine Daten für die Zielpopulation vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnten.

Vor diesem Hintergrund wird davon Abstand genommen, diesen indirekten Vergleich durchzuführen. Im Folgenden wird daher auch auf eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Studie sowie auf einen deskriptiven Vergleich zwischen Axitinib und Nivolumab verzichtet.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4.3.1.3.1.5.**

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

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.5)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für die Sunitinib-Population wurden auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels die Studien AXIS und A4061051/2L identifiziert. Auf Seiten der zVT Nivolumab wurde die Studie CheckMate 025 identifiziert. Allerdings sind bei dieser Studie keine Daten für die Zielpopulation (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib) publiziert. Ein indirekter Vergleich zwischen Axitinib und Nivolumab ist somit aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulation nicht möglich; auf eine Darstellung von Ergebnissen wird verzichtet.

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.

Zytokin-Population: Erwachsene Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber der zVT Sorafenib erfolgt ein direkter Vergleich anhand der RCT AXIS und A4061051/2L. Die Studien AXIS und A4061051/2L sind nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (70). Beide Studien sind offene Studien mit der relevanten zVT Sorafenib. Die Behandlungsdauer ist in beiden Studien patientenindividuell.

Die Studienpopulationen der Studien AXIS und A4061051/2L sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Behandlungsrealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefert Abschnitt 4.3.1.2.1.

Sowohl die Studie AXIS als auch die Studie A4061051/2L sind auf Studienebene niedrig verzerrt. Die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist aufgrund des sehr ähnlichen Designs für beide Studien gleich: Für den Endpunkt OS wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Aufgrund der verblindeten Beurteilung des PFS durch ein unabhängiges Komitee wird bei dem Endpunkt PFS ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE wird aufgrund des offenen Designs von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird in beiden Studien durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen der in beiden Studien erhobenen Endpunkte sind in den Studien AXIS und A4061051/2L in allen

wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Im Rahmen der Betrachtung der Studien AXIS und A4061051/2L kann aufgrund der Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte

- OS und PFS maximal ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.
- patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Bei Endpunkten, bei denen z. B. aufgrund fehlender Ereignisse in einem der beiden Studienarme zur Ermittlung eines Effekts andere Größen als das HR herangezogen werden müssen (z. B. RR), wird von einem dadurch erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen und die Evidenzstufe in diesen Fällen herabgesetzt.

Sunitinib-Population: Erwachsene Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber der zVT Nivolumab wurden durch die systematische bibliografische und Studienregister-Recherche auf Seiten Axitinibs die Studien AXIS und A4061051/2L identifiziert, auf Seiten der zVT Nivolumab die Studie CheckMate 025. Da für die Studie CheckMate 025 keine Daten für die Zielpopulation der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten publiziert sind, ist ein Vergleich der Ergebnisse nicht adäquat.

Aufgrund dieser Studienlage kann somit kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den seltenen Krebserkrankungen und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf. Beim fortgeschrittenen RCC beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate trotz verschiedener schon verfügbarer Therapieoptionen nur etwa 16 % (71). Da nicht alle Patienten auf die einzelnen Therapieoptionen ansprechen bzw. es zu einer Resistenzentwicklung kommt, besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an einer Vielzahl von Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC. Das RCC ist ein durch VEGF-Überexpression getriebener Tumor (4). Hier bietet Axitinib als potenter und hochselektiver Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 eine effektive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit (2, 3). Dabei ist Axitinib ein im klinischen Alltag etabliertes Medikament mit einem bekannten Nebenwirkungsprofil und trägt so dazu bei, diesen Bedarf zu decken.

Zusatznutzen für die Zytokin-Population

Im nachfolgenden Abschnitt wird ein tabellarischer Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zVT auf Endpunktebene gegeben (Tabelle 4-64). Im Anschluss erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens, dessen Ausmaß sowie hinsichtlich der Aussagekraft. Die Ableitung erfolgt gemäß IQWiG-Methodik (11). Die betrachteten UE von besonderem Interesse werden hierbei als nicht schwerwiegend eingeordnet.

Für die Zytokin-Population liegt Evidenz für die Ableitung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Sorafenib aus zwei direkt vergleichenden RCT (Studie AXIS und A4061051/2L) vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Es wird davon ausgegangen, dass die beiden Studien vergleichbar bezüglich Population, Fragestellung und Studiendesign sind, sodass grundsätzlich die Durchführung einer Meta-Analyse der Studiendaten möglich ist (siehe

Abschnitt 4.3.1.2.1). Sofern keine signifikante statistische Heterogenität vorliegt, werden die Ergebnisse der Meta-Analyse auf Endpunktebene zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zytokin-Population

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,87 [0,62; 1,22]; 0,4196	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS	Substanzielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 0,46 [0,32; 0,68]; < 0,0001 Studie A4061051/2L: 0,86 [0,50; 1,47]; 0,5889 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
FKSI-DRS	0,98 [0,71; 1,35]; 0,9043	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FKSI-15	0,72 [0,54; 0,98]; 0,0359 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	Substanzielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 1,01 [0,64; 1,59]; 0,9766 Studie A4061051/2L: 3,01 [1,05; 8,66]; 0,0316	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,73 [0,41; 1,30]; 0,2843	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2070	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 3,21 [0,54; 19,30]; 0,2018	Zusatznutzen nicht belegt
Asthenie	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 1,44 [0,68; 3,05]; 0,3372	Zusatznutzen nicht belegt
Blutungen	1,21 [0,74; 1,99]; 0,4439	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	0,86 [0,63; 1,18]; 0,3574	Zusatznutzen nicht belegt
Dysphonie	2,61 [1,52; 4,48]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Erbrechen	1,27 [0,68; 2,39]; 0,4539	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert^a Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Fatigue	1,33 [0,91; 1,94]; 0,1451	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 2,16 [0,23; 19,96]; 0,4978	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsverlust	0,99 [0,65; 1,51]; 0,9641	Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	0,14 [0,08; 0,27]; < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Hand-Fuß-Syndrom	0,39 [0,28; 0,55]; < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Herzinsuffizienz	1,44 [0,28; 7,49]; 0,6651	Zusatznutzen nicht belegt
Hypertonie	1,18 [0,87; 1,62]; 0,2872	Zusatznutzen nicht belegt
Nausea	1,85 [1,07; 3,22]; 0,0288	Zusatznutzen nicht belegt ^c
Obstipation	0,97 [0,54; 1,72]; 0,9059	Zusatznutzen nicht belegt
PRES	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Rash	0,48 [0,30; 0,76]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schilddrüsenüberfunktion	0,63 [0,15; 2,63]; 0,5221	Zusatznutzen nicht belegt
Schilddrüsenunterfunktion	2,31 [1,31; 4,08]; 0,0037 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert ^b : 5,56 [0,76; 40,54]; 0,0908	Zusatznutzen nicht belegt
Verminderter Appetit	1,21 [0,80; 1,82]; 0,3623	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: basierend auf einer Meta-Analyse des HR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L</p> <p>b: basierend auf einer Meta-Analyse des RR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L</p> <p>c: Schwellenwert für die Ableitung eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens bei nicht schwerwiegenden Symptomen/ Nebenwirkungen nicht erreicht.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Ableitung, Quantifizierung und Diskussion des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Zytokin-Population)

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Das OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Die Analyse des OS zeigt in keiner der beiden Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Axitinib und der Behandlung mit Sorafenib. Die Meta-Analyse ergab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib.

Für den Endpunkt OS ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS):

Das PFS ist nicht nur ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien, sondern besitzt im klinischen Alltag eine hohe therapie- sowie patientenrelevante Bedeutung. Im Rahmen einer Progression des fortgeschrittenen RCC können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden. Auch kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern. Dies kann mit Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, welche den Patienten unmittelbar belasten (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Eine frühzeitige Erkennung eines Progresses (mittels bildgebender Verfahren) erlaubt eine optimale Therapiesteuerung und möglichst geringe Belastung der Patienten. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress, also eine Verlängerung der Zeit, bis sich weitere belastende Symptome ergeben oder sich die Notwendigkeit weiterer belastender Interventionen ergibt, stellt per se einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Die Analyse des PFS zeigt in beiden Studien eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Axitinib. Das mediane PFS ist unter der Behandlung mit Axitinib 4 bzw. 6 Monate länger als unter der Behandlung mit Sorafenib. In der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter, Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,50; 1,47]). In der Meta-Analyse für diesen Endpunkt zeigte sich substanzielle Heterogenität ($I^2 = 70,5 \%$; $p = 0,0003$), sodass eine Interpretation des Gesamtschätzers nicht sinnvoll ist. Die Effektschätzer der Einzelstudien sind gleichgerichtet.

Die Studie AXIS weist höhere Patientenzahlen auf und ist international durchgeführt worden. Daher wird der Zusatznutzen im Wesentlichen von der Studie AXIS abgeleitet. Die Studie A4061051/2L stützt das Ergebnis numerisch. Aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien kann keine Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand eines gemeinsamen

Schwellenwertes der Studien erfolgen, sodass sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ergibt.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS)

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung und deshalb zweifellos patientenrelevant. Der FKSI-DRS ist ein validierter Fragebogen, der ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erfasst (31). Es handelt sich hierbei um eine Subskala des FKSI-15 aus 9 Fragen, die die spezifischen Symptome Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber betreffen.

Die Analyse der Symptomatik gemessen mit dem FKSI-DRS zeigt in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Symptomatik anhand des FKSI-DRS ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)

Die lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim fortgeschrittenen RCC zu den Haupttherapiezielen. Die Lebensqualität von Patienten zählt gemäß AM-NutzenV zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (9).

Die Meta-Analyse der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im FKSI-15 ergibt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI] 0,72 [0,54; 0,98], p-Wert 0,0359).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-15 ergibt sich folglich eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (11). Ereignisse, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind, sind unmittelbar patientenrelevant. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Kategorien SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 sowie UE von besonderem Interesse zusammengefasst und die Zusatznutzenableitung diskutiert.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE traten in der Studie AXIS bei 32,5 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 27,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm. Das HR [95 %-KI] ist 1,01 [0,64; 1,59]; es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie A4061051/2L traten SUE bei 36,8 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 11,4 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf. Das HR [95 %-KI] ist 3,01 [1,05; 8,66]; es besteht ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Axitinib ($p = 0,0316$).

Bezüglich SUE zeigt die Meta-Analyse eine substanziell heterogene Datenlage zwischen den Studien ($I^2 = 71,2$ %; $p = 0,0623$), sodass eine Interpretation des Gesamtschätzers nicht sinnvoll ist. Die Studie AXIS weist höhere Patientenzahlen auf und ist international durchgeführt worden. Daher wird der Zusatznutzen im Wesentlichen von der Studie AXIS abgeleitet. In der Studie AXIS zeigt sich kein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt SUE ist daher ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in der Studie AXIS bei 13,5 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 17,1 % der Patienten im Sorafenib-Arm. In der Studie A4061051/2L traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 16,2 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 8,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich der UE, die zum Studienabbruch führen, ergibt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4

UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 traten in der Studie AXIS bei 68,3 % der Patienten im Axitinib-Arm auf und bei 70,7 % der Patienten im Sorafenib-Arm. In der Studie A4061051/2L traten UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bei 58,8 % der Patienten im Axitinib-Arm und bei 62,9 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf.

Bezüglich UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Kategorie unerwünschte Ereignisse, Endpunkt häufige UE und UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE arterielle Embolie- und Thromboseereignisse, Asthenie, Blutungen, Diarrhö, Erbrechen, Fatigue, gastrointestinale Perforation, Gewichtsverlust, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Nausea, Obstipation, PRES, Schilddrüsenüberfunktion, venöse Embolie- und Thromboseereignisse und verminderter Appetit bestehen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Dysphonie ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 2,61 [1,52; 4,48], der p-Wert ist 0,0005. Dysphonie mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei keinem der Patienten beider Behandlungsgruppen auf.

Für den Endpunkt Haarausfall ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,14 [0,08; 0,27], der p-Wert ist $< 0,0001$.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse liegt bei 0,39 [0,28; 0,55], der p-Wert ist $< 0,0001$. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich auch bei Betrachtung der Fälle mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 : Hier zeigt sich in der Studie AXIS ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,11; 0,59]; 0,0006), in der Studie A4061051/2L ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,12; 1,85]; 0,2626). Der Anteil der Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 ist unter der Behandlung mit Axitinib in beiden Studien 6 %, unter der Behandlung mit Sorafenib 20 % in der Studie AXIS und 11 % in der Studie A4061051/2L.

Für den Endpunkt Rash ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 0,48 [0,30; 0,76], der p-Wert ist 0,0015. Rash mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 trat nur bei 4 Patienten der Studie AXIS im Sorafenib-Arm auf.

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Behandlung mit Axitinib. Das HR [95 %-KI] der Meta-Analyse beträgt 2,31 [1,31; 4,08], der p-Wert ist 0,0037. Schilddrüsenunterfunktion mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 trat nur bei einem Patienten der Studie A4061051/2L im Axitinib-Arm auf.

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist ein größerer oder geringerer Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib nicht belegt.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigt sich für die Endpunkte Dysphonie und Schilddrüsenunterfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib; es liegt für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen gegenüber Sorafenib geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels vor. Die berichteten Fälle waren jedoch mit einer Ausnahme von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2) gemäß der in den Studien verwendeten CTCAE-Klassifikation Version 3.0 (72). Bei geringem Schweregrad liegen nur geringe oder intermittierende (Grad 1) bzw. moderate oder persistierende Beeinträchtigungen

der Stimme (Grad 2) vor, wobei die Verständlichkeit über das Telefon noch nicht eingeschränkt ist (72). Die Schilddrüsenunterfunktion vom Grad 1 verläuft für den Patienten asymptomatisch; bei Grad 2 treten Symptome auf, die aber die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht einschränken (72). Die Schilddrüsenunterfunktion lässt sich zudem gut medikamentös durch eine Hormonersatztherapie behandeln (73). Wie bereits gezeigt, war auch die Lebensqualität der Patienten unter Behandlung mit Axitinib besser als unter Behandlung mit Sorafenib.

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom, Haarausfall und Rash zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Für das die Patienten sehr belastende Symptom Hand-Fuß-Syndrom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels vor. In der Studie AXIS bzw. der Studie A4061051/2L traten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Axitinib-Arm bei 5,6 % bzw. 5,9 % und im Sorafenib-Arm bei 19,5 % bzw. 11,4 % der Patienten auf. Das Hand-Fuß-Syndrom verläuft für die Patienten schmerzhaft und ist ab CTCAE-Grad 2 mit Einschränkungen des täglichen Lebens verbunden. Auch für die Endpunkte Haarausfall und Rash ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 4-65 fasst alle Endpunkte, bei denen ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, noch einmal in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4-65: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene (Zytokin-Population)

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen für Axitinib gegenüber der zVT
Morbidität	PFS	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FKSI-15	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome (Nebenwirkungen)	Dysphonie	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Haarausfall	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Hand-Fuß Syndrom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Rash	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Schilddrüsenunterfunktion	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; PFS: progressionsfreies Überleben, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusatznutzen in der Gesamtschau (Zytokin-Population):

Im ersten Bewertungsverfahren lagen keine Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem RCC ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht-klarzelligem RCC vor. Ferner bestanden für die Zytokin-Population im Hinblick auf UE Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlich langen Behandlungszeiten im Axitinib- und Sorafenib-Arm sowie bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten UE (5).

Die Verfügbarkeit von Studiendaten von RCC-Patienten mit nicht-klarzelliger Histologie ist nach wie vor limitiert. Nicht-klarzellige RCC sind histologisch und genetisch divers und weisen variable Prognosen auf, die tendenziell schlechter sind als bei Karzinomen mit klarzelliger Histologie (74, 75). Die ESMO-Leitlinie rät stark zum Einschluss dieser Patienten in klinische Studien und empfiehlt auf Basis dreier Studien (darunter 2 Studien, die nur Patienten ohne vorherige systemische Therapie einschlossen), Sunitinib als Standardbehandlung mit Nennung von Temsirolimus, Sorafenib, Pazopanib und Everolimus als Option (22). Die EAU-Leitlinie empfiehlt für die Zweitlinienbehandlung des nicht-klarzelligen RCC jegliche zielgerichtete Therapie (19). Dementsprechend raten auch weitere Experten derzeit zu einer der Behandlung des klarzelligen RCC analoge Therapie auch für Karzinome mit nicht-klarzelliger Histologie (76).

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf werden nun umfangreiche Analysen zu den UE vorgelegt, um die Unsicherheit des ersten Verfahrens hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in dieser Kategorie auszuräumen. Zudem werden die Ergebnisse einer zweiten direkt vergleichenden Studie zu Axitinib gegenüber Sorafenib vorgelegt, die prinzipiell in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Für den Endpunkt PFS kann aufgrund substanzieller Heterogenität zwischen den beiden Studien das Ergebnis der Meta-Analyse nicht sinnvoll interpretiert werden. Die Studie AXIS weist höhere Patientenzahlen auf und ist international durchgeführt worden. Daher wird der Zusatznutzen im Wesentlichen von der Studie AXIS abgeleitet. Die Studie A4061051/2L stützt das signifikante Ergebnis der Studie AXIS numerisch, sodass für den Endpunkt PFS ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

In der Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FKSI-15 eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Anhand der Meta-Analyse kann ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Axitinib abgeleitet werden.

Die im Beschluss zum ersten Bewertungsverfahren angesprochene Unsicherheit bezüglich unterschiedlich langer Behandlungszeiten und der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten UE wird im vorliegenden Dossier durch die Präsentation umfassender Analysen adressiert. Es ergeben sich in der Kategorie UE positive und negative Effekte. Für den Endpunkt Fatigue ist anhand der Meta-Analyse kein Zusatznutzen belegt, für den ebenfalls für die Patienten belastenden Endpunkt Hand-Fuß-

Syndrom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib vor. Dagegen liegt für die Endpunkte Dysphonie und Schilddrüsenunterfunktion ein Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen von Axitinib vor. Die auftretenden Ereignisse waren jedoch mit einer Ausnahme von geringem Schweregrad. Für die Endpunkte Haarausfall und Rash zeigte sich, wie auch für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib.

Nach Berücksichtigung der neuen Daten und unter Abwägung aller positiven und negativen Effekte bestätigt sich das Ergebnis des ersten Bewertungsverfahrens. Für die Zytokinpopulation wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber Sorafenib abgeleitet.

Zusatznutzen für die Sunitinib-Population

Im ersten Bewertungsverfahren fehlten für die Gruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten geeignete Daten für eine Bewertung von Axitinib gegenüber der zVT Everolimus. Seit der ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Substanzen geändert; inzwischen wurde für Nivolumab in der Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach Vortherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Everolimus festgestellt (77). Entsprechend wurden vom G-BA für die erneute Nutzenbewertung Nivolumab oder Everolimus als zVT für die Sunitinib-Population festgelegt (78). Pfizer zieht im vorliegenden Dossier nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse Nivolumab als zVT für diese Patienten heran (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1). Direkt vergleichende Evidenz konnte hier ebenfalls nicht identifiziert werden. Es wurde lediglich eine Studie identifiziert, die Nivolumab mit Everolimus vergleicht, wobei aber keine Daten für die Subpopulation der Sunitinib-vorbehandelten Patienten verfügbar sind und ein indirekter Vergleich zwischen Nivolumab und Axitinib nicht adäquat ist. Da keine Evidenz identifiziert werden konnte, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Nivolumab eignet, ist ein **Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber Nivolumab in der Sunitinib-Population somit **nicht belegt**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population)	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
AXIS (A4061032)	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (54) • Zusatzauswertungen (56) • Publikationen (38-45) • Registereinträge (47-50)
A4061051/2L	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (55) • Zusatzauswertungen (57) • Publikationen (46) • Registereinträge (51-53)
CheckMate 025	<ul style="list-style-type: none"> • Publikationen (64, 65) • Registereinträge (66-69)

4.7 Referenzliste

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

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib, Stand 21. März 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf.
- (2) Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs in R&D*. 2011;11(2):113-26. Epub 2011/06/18.
- (3) Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an

- oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(22):7272-83. Epub 2008/11/18.
- (4) Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(5):1028-43. Epub 2004/11/10.
 - (5) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib, Stand 21. März 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf.
 - (6) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 - (7) Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar, Stand November 2014 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 - (8) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 - (9) Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Stand 27. März 2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
 - (10) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axitinib (Inlyta®). Modul 4A. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-156/2012_09_27_Modul4A_Axitinib.pdf.
 - (11) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015 [Zugriffsdatum: 22.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
 - (12) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013; (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
 - (13) Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *British journal of cancer*. 2013;108(7):1541-9.
 - (14) Soerensen AV, Donskov F, Hermann GG, Jensen NV, Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):553-62.
 - (15) 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. Epub 2008/12/23.
 - (16) European medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
- (17) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axitinib. Vom 21. März 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf.
 - (18) Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(43):4747-56.
 - (19) Ljungberg B, et al., European Association of Urology (EAU) Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Update March 2016. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
 - (20) Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2011;185(2):439-44.
 - (21) Karam JA, Wood CG. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(4):753-64.
 - (22) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
 - (23) Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.
 - (24) Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-oncology*. 2009;18(12):1273-80. Epub 2009/03/10.
 - (25) Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(5):1091-6.
 - (26) Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):977-88.
 - (27) Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J, et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Journal of medical economics*. 2012;15(6):1139-48.
 - (28) Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, Jewett MA, Kapoor A, Kollmannsberger C, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Current oncology*. 2011;18 Suppl 2:S11-9.
 - (29) EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: www.euroqol.org.
 - (30) Szende A, Janssen B, Cabasés J. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.

- (31) Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(4):285-93.
- (32) FACIT. FACT Kidney Symptom Index - FKSI-DRS Fragebogen. 2007.
- (33) Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *The journal of supportive oncology*. 2006;4(4):191-9.
- (34) FACIT. FACT Kidney Symptom Index - FKSI-15 Fragebogen. 2007.
- (35) Venables W.N., Smith D.M., R Core Team. *An Introduction to R; Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics; Version 3.3.1 (2016-06-21): Vienna, Austria; 2016. Verfügbar unter: <http://www.R-project.org/>.*
- (36) Schwarzer G. *meta: General Package for Meta-Analysis. R package version 4.5-0. 2016.*
- (37) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. 2016 [Zugriffsdatum: 27.01.2017]. Verfügbar unter: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf).*
- (38) Escudier B, Rini BI, Motzer RJ, Tarazi J, Kim S, Huang X, et al. Genotype Correlations With Blood Pressure and Efficacy From a Randomized Phase III Trial of Second-Line Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(4):328-37 e3.
- (39) Chen Y, Rini BI, Motzer RJ, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, et al. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Axitinib. *Targeted oncology*. 2016;11(2):229-34.
- (40) Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *British journal of cancer*. 2014;110(12):2821-8.
- (41) Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(6):616-28.
- (42) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):552-62.
- (43) Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *British journal of cancer*. 2013;108(8):1571-8.
- (44) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
- (45) Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Targeted oncology*. 2015;10(1):45-53.
- (46) Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, Ren X, et al. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:1363-73.

- (47) ClinicalTrials.gov. NCT00678392 - Titel: Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678392>.
- (48) ICTRP. NCT00678392 - Titel: Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678392>.
- (49) EU-CTR. 2008-001451-21 - Titel: AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL. 2008 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001451-21.
- (50) PharmNet.Bund. 2008-001451-21 - Titel: AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENALCELL CANCER: AXIS TRIAL. 2008 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
- (51) ClinicalTrials.gov. NCT00920816 - Titel: Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920816>.
- (52) ICTRP. NCT00920816 - Titel: Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920816>.
- (53) EU-CTR. 2010-018585-23 - Titel: AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). 2010 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018585-23.
- (54) Pfizer. Studienbericht der Studie AXIS. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial. 2011.
- (55) Pfizer. Studienbericht der Studie A4061051/2L. Clinical Study Report for Previously Treated Asian Patients on Protocol A4061051: AG-013736 (Axitinib) for the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. 2012.
- (56) Pfizer. Zusatzauswertungen der Studie AXIS. 2017.
- (57) Pfizer. Zusatzauswertungen der Studie A4061051/2L. 2017.
- (58) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(3):454-63.
- (59) Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe, Niere. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg) [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 29.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
- (60) Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours -7th edition. Changes between the 6th and 7th editions. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (eds) Wiley-Blackwell. 2009.
- (61) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the

- United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
- (62) FACIT. FACT Kidney Symptom Index (FKSI-15) Scoring Guidelines. 2005.
- (63) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
- (64) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma including Supplementary Appendices. The New England journal of medicine. 2015;373(19):1803-13.
- (65) Cella D, Grunwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):994-1003.
- (66) ClinicalTrials.gov. NCT01668784 - Titel: Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01668784>.
- (67) EU-CTR. 2011-005132-26 - Titel: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Ther. 2011 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005132-26.
- (68) ICTRP. EUCTR2011-005132-26-IE - Titel: Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced Or Metastatic Clear-cell RCC. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005132-26-IE>.
- (69) PharmNet.Bund. 2011-005132-26 - Titel: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 18-jun-12, version 1.0. 2011 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
- (70) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 [Zugriffsdatum: 25.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf.
- (71) Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival. 2016 [Zugriffsdatum: 26.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
- (72) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0. 2006 [Zugriffsdatum: 27.01.2017]. Verfügbar unter: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- (73) Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, Creel P, Davis M, Dawson N, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. The oncologist. 2011;16(5):543-53. Epub 2011/04/15.

- (74) Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):378-88. Epub 2016/01/23.
- (75) Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67(4):740-9. Epub 2014/06/03.
- (76) Maute L, Bergmann, L.,. Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141: 466–9.
- (77) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Nivolumab (neues Anwendungsgebiet), Stand 20. Oktober 2016. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf.
- (78) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-166, 11.01.2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.01.2017
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis November 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 bis 10. Januar 2017, Database of Abstracts of Reviews of Effects erstes Quartal 2015, Health Technology Assessment viertes Quartal 2016, NHS Economic Evaluation Database erstes Quartal 2015
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	735
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	9.517
3	rcc*.mp.	485
4	1 or 2 or 3	9.606
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	177.020
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	6.988
7	5 or 6	180.160
8	4 and 7	4.606
9	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp.	107
10	8 and 9	56

Datenbankname Embase Classic+Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 11.01.2017
Zeitsegment 1947 bis 10.01.2017
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/	59.790
2	exp kidney tumor/	120.635
3	exp kidney cancer/	93.027
4	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	346.015
5	rcc*.mp.	20.861
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	353.187
7	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp relapse/	4.086.706
8	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	344.151
9	7 or 8	4.317.273
10	6 and 9	111.328
11	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp. or 319460-85-0.rn.	3.310
12	exp Axitinib/	3.247
13	11 or 12	3.310
14	10 and 13	1.287

Datenbankname Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations,
Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 11.01.2017

Zeitsegment 1946 bis heute

Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	75.433
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	266.159
3	rcc*.mp.	15.137
4	1 or 2 or 3	270.440
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	3.353.109
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	257.850
7	5 or 6	3.530.798
8	4 and 7	63.939
9	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp. or 319460-85-0.rn.	796
10	8 and 9	292

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.01.2017
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis November 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 bis 10. Januar 2017, Database of Abstracts of Reviews of Effects erstes Quartal 2015, Health Technology Assessment viertes Quartal 2016, NHS Economic Evaluation Database erstes Quartal 2015
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	735
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	9.517
3	rcc*.mp.	485
4	1 or 2 or 3	9.606
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	177.020
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	6.988
7	5 or 6	180.160
8	4 and 7	4.606
9	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp.	107
10	8 and 9	56

Datenbankname Embase Classic+Embase
 Suchoberfläche Ovid
 Datum der Suche 11.01.2017
 Zeitsegment 1947 bis 10.01.2017
 Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/	59.778
2	exp kidney tumor/	120.613
3	exp kidney cancer/	93.006
4	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	345.954
5	rcc*.mp.	20.852
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	353.125
7	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp relapse/	4.085.757
8	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	344.070
9	7 or 8	4.316.279
10	6 and 9	111.298
11	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp. or 319460-85-0.rn.	3.308
12	exp Axitinib/	3.245
13	11 or 12	3.308
14	10 and 13	1.287

Datenbankname Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 11.01.2017

Zeitsegment 1946 bis heute

Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	75.426
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	266.125
3	rcc*.mp.	15.138
4	1 or 2 or 3	270.406
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	3.352.005
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	257.771
7	5 or 6	3.529.643
8	4 and 7	63.933
9	(axitinib* or inlyta* or AG 013736* or AG013736*).mp. or 319460-85-0.rn.	796
10	8 and 9	292

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.01.2017
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis November 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 bis 10. Januar 2017, Database of Abstracts of Reviews of Effects erstes Quartal 2015, Health Technology Assessment viertes Quartal 2016, NHS Economic Evaluation Database erstes Quartal 2015
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	735
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	8.478
3	rcc*.mp.	473
4	1 or 2 or 3	8.560
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	168.779
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	6.275
7	5 or 6	171.894
8	4 and 7	3.608
9	(nivolumab* or BMS 936558* or BMS936558* or opdivo* or MDX 1106* or MDX1106* or ONO 4538* or ONO4538*).mp.	121
10	8 and 9	32

Datenbankname Embase Classic+Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 11.01.2017
Zeitsegment 1947 bis 10.01.2017
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/	59.790
2	exp kidney tumor/	120.635
3	exp kidney cancer/	93.027
4	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	346.015
5	rcc*.mp.	20.861
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	353.187
7	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp relapse/	4.086.706
8	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	344.151
9	7 or 8	4.317.273
10	6 and 9	111.328
11	exp nivolumab/ or (nivolumab* or BMS 936558* or BMS936558* or opdivo* or MDX 1106* or MDX1106* or ONO 4538* or ONO4538*).mp. or 946414-94-4.rn.	3.451
12	10 and 11	603

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.01.2017
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	75.433
2	((renal* or renal cell* or kidney* or urinary* or nephr* or hypernephrom* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	266.159
3	rcc*.mp.	15.137
4	1 or 2 or 3	270.440
5	(fail* or refractor* or relaps* or pretreat* or pre-treat* or progress* or subsequent* or second* line* or second-line* or 2 nd * line* or further* line*).mp. or exp Recurrence/	3.353.109
6	((prior* or after* or previous* or further*) adj (treat* or therap* or chemotherap* or receiv*)).mp.	257.850
7	5 or 6	3.530.798
8	4 and 7	63.939
9	(nivolumab* or BMS 936558* or BMS936558* or opdivo* or MDX 1106* or MDX1106* or ONO 4538* or ONO4538* or L01XC17*).mp. or 946414-94-4.rn.	1.100
10	8 and 9	105

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc) [Conditions] AND (Axitinib OR AG-013736) [Interventions]
Treffer	38

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR kidney cancer OR renal tumor) [Condition] AND (Axitinib OR Inlyta OR AG013736) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	43

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	((kidney OR renal) AND (carcinoma OR cancer OR adenocarcinoma OR tumor OR neoplasm)) AND (Axitinib OR Inlyta OR AG013736 OR AG-013736)
Treffer	25

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(?Axitinib? ODER ?Inlyta? ODER ?AG 013736? ODER ?AG013736?) [Active substance] ODER (?Axitinib? ODER ?Inlyta? ODER ?AG 013736? ODER ?AG013736?) [Textfelder] ODER 319460-85-0 [CAS-number]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc) [Conditions] AND (Axitinib OR AG-013736) [Interventions]
Treffer	38

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR kidney cancer OR renal tumor) [Condition] AND (Axitinib OR Inlyta OR AG013736) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	43

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	((kidney OR renal) AND (carcinoma OR cancer OR adenocarcinoma OR tumor OR neoplasm)) AND (Axitinib OR Inlyta OR AG013736 OR AG-013736)
Treffer	25

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.01.2017
Suchstrategie	(?Axitinib? ODER ?Inlyta? ODER ?AG 013736? ODER ?AG013736?) [Active substance] ODER (?Axitinib? ODER ?Inlyta? ODER ?AG 013736? ODER ?AG013736?) [Textfelder] ODER 319460-85-0 [CAS-number]
Treffer	10

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	11.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc) [Conditions] AND (Nivolumab OR BMS-936558) [Interventions]
Treffer	39

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	11.01.2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR kidney cancer OR renal tumor) [Condition] AND (Nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR MDX1106) [Intervention]
Treffer	35

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.01.2017
Suchstrategie	((kidney OR renal) AND (carcinoma OR cancer OR adenocarcinoma OR tumor OR neoplasm)) AND (nivolumab OR “BMS-936558” OR “MDX-1106” OR “ONO-4538”)
Treffer	18

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	11.01.2017
Suchstrategie	(?nivolumab? ODER ?BMS-936558? ODER ?MDX-1106? ODER ?ONO-4538?) [Textfelder] ODER (?nivolumab? ODER ?BMS-936558? ODER ?MDX-1106? ODER ?ONO-4538?) [Active Substance]
Treffer	41

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Sorafenib (Zytokin-Population)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Dubrowinskaja N., Gebauer K., Peters I., Hennenlotter J., Abbas M., Scherer R., Tezval H., Merseburger A. S., Stenzl A., Grunwald V., Kuczyk M. A. and Serth J.. 2014. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasculature endothelial growth factor therapy response. <i>Cancer Medicine</i> , 3(2): 300-309	Andere Intervention
(2)	Elaidi R., Harbaoui A., Beuselink B., Eymard J. C., Bamias A., De Guillebon E., Porta C., Vano Y., Linassier C., Debruyne P. R., Gross-Goupil M., Ravaud A., Aitelhaj M., Marret G. and Oudard S.. 2015. Outcomes from second-line therapy in long-term responders to first-line tyrosine kinase inhibitor in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(2): 378-385	Keine RCT
(3)	Eto M., Uemura H., Tomita Y., Kanayama H., Shinohara N., Kamei Y., Fujii Y., Umeyama Y., Ozono S., Naito S., Akaza H. and Japan Axitinib Phase I. I. S. G.. 2014. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Science</i> , 105(12): 1576-83	Keine RCT
(4)	Izzedine H., Mangier M., Ory V., Zhang S. Y., Sendeyo K., Bouachi K., Audard V., Pechoux C., Soria J. C., Massard C., Bahleda R., Bourry E., Khayat D., Baumelou A., Lang P., Ollero M., Pawlak A. and Sahali D.. 2014. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. <i>Kidney International</i> , 85(2): 457-470	Andere Population
(5)	Karakiewicz P. I., Nott L., Joshi A., Kannourakis G., Tarazi J. and Alam M.. 2016. Evaluation of response from axitinib per response evaluation criteria in solid tumors versus choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 9: 2855-2863	Keine RCT
(6)	Kuznar W.. 2012. Axitinib dose titration up enhances outcomes in metastatic renal-cell Carcinoma. <i>American Health and Drug Benefits</i> , 5(SPL.ISS. 5)	Keine Vollpublikation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	Miyake H., Harada K. I., Imai S., Miyazaki A. and Fujisawa M.. 2015. Non-significant impact of proteinuria on renal function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 20(4): 796-801	Keine RCT
(8)	Miyake H., Imai S., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2016. Absence of Significant Correlation of Adverse Events between First- and Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 14(1): e19-e24	Keine RCT
(9)	Miyake H., Muramaki M., Imai S., Harada K. and Fujisawa M.. 2016. Changes in Renal Function of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma During Treatment with Molecular-Targeted Agents. <i>Targeted Oncology</i> , 11(3): 329-35	Keine RCT
(10)	Miyazaki A., Miyake H., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2015. No significant correlation of clinical outcomes between first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Anticancer Research</i> , 35(5): 3067-3074	Keine RCT
(11)	Peters I., Dubrowskaja N., Abbas M., Seidel C., Kogosov M., Scherer R., Gebauer K., Merseburger A. S., Kuczyk M. A., Grunwald V. and Serth J.. 2014. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. <i>PLoS ONE</i> , 9 (3) (no pagination)(e91440)	Andere Population
(12)	Poggiani and Hintringer. 2016. Axitinib for 2nd-line metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (2)	Keine Vollpublikation
(13)	Rini B. I., Melichar B., Fishman M. N., Oya M., Pithavala Y. K., Chen Y., Bair A. H. and Grunwald V.. 2015. Axitinib dose titration: Analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(7): 1372-1377	Andere Population
(14)	Rini B. I., Wilding G., Hudes G., Stadler W. M., Kim S., Tarazi J., Rosbrook B., Trask P. C., Wood L. and Dutcher J. P.. 2009. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(27): 4462-4468	Andere Population
(15)	Rixe O., Bukowski R. M., Michaelson M. D., Wilding G., Hudes G. R., Bolte O., Motzer R. J., Bycott P., Liao K. F., Freddo J., Trask P. C., Kim S. and Rini B. I.. 2007. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. <i>Lancet Oncology</i> , 8(11): 975-984	Keine RCT
(16)	Seidel C., Busch J., Weikert S., Steffens S., Bokemeyer C. and Grunwald V.. 2013. Tumour shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGF-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>British Journal of Cancer</i> , 109(12): 2998-3004	Keine RCT
(17)	Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H., Kanayama H. O., Shinohara N., Nakazawa H., Imai K., Umeyama Y., Ozono S., Naito S. and Akaza H.. 2011. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. <i>European Journal of Cancer</i> , 47(17): 2592-2602	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Bycott P., Liau K. and Kim S.. 2008. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: Results from a phase II study of axitinib. <i>Acta Oncologica</i> , 47(5): 843-851	Keine RCT
(19)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Tarazi J., Rosbrook B., Bycott P., Kim S., Stadler W. M. and Rini B.. 2011. Baseline patient-reported kidney cancer-specific symptoms as an indicator for median survival in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Cancer Survivorship</i> , 5(3): 255-262	Andere Population
(20)	Yamada D., Matsushita H., Azuma T., Nakagawa T., Nagata M., Yamada Y., Suzuki M., Fujimura T., Fukuhara H., Kume H., Homma Y. and Kakimi K.. 2014. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , 2(6): 1023-1027	Andere Intervention
(21)	Yang L. P. H. and McKeage K.. 2012. Axitinib: In advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. <i>Drugs</i> , 72(18): 2375-2384	Keine Vollpublikation

Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Nivolumab (Sunitinib-Population)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Cella D., Escudier B., Rini B., Chen C., Bhattacharyya H., Tarazi J., Rosbrook B., Kim S. and Motzer R.. 2013. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Phase III (AXIS) trial. <i>British Journal of Cancer</i> , 108(8): 1571-1578	Andere Vergleichstherapie
(2)	Chen Y., Rini B. I., Motzer R. J., Dutcher J. P., Rixe O., Wilding G., Stadler W. M., Tarazi J., Garrett M. and Pithavala Y. K.. 2016. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Axitinib. <i>Targeted Oncology</i> , 11(2): 229-234	Andere Vergleichstherapie
(3)	Dubrowinskaja N., Gebauer K., Peters I., Hennenlotter J., Abbas M., Scherer R., Tezval H., Merseburger A. S., Stenzl A., Grunwald V., Kuczyk M. A. and Serth J.. 2014. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivascular endothelial growth factor therapy response. <i>Cancer Medicine</i> , 3(2): 300-309	Andere Intervention
(4)	Elaidi R., Harbaoui A., Beuselink B., Eymard J. C., Bamias A., De Guillebon E., Porta C., Vano Y., Linassier C., Debryne P. R., Gross-Goupil M., Ravaud A., Aitelhaj M., Marret G. and Oudard S.. 2015. Outcomes from second-line therapy in long-term responders to first-line tyrosine kinase inhibitor in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(2): 378-385	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	Escudier B., Michaelson M. D., Motzer R. J., Hutson T. E., Clark J. I., Lim H. Y., Porfiri E., Zalewski P., Kannourakis G., Staehler M., Tarazi J., Rosbrook B., Cisar L., Hariharan S., Kim S. and Rini B. I.. 2014. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. <i>British Journal of Cancer</i> , 110(12): 2821-2828	Andere Vergleichstherapie
(6)	Escudier B., Rini B. I., Motzer R. J., Tarazi J., Kim S., Huang X., Rosbrook B., English P. A., Loomis A. K. and Williams J. A.. 2015. Genotype Correlations With Blood Pressure and Efficacy From a Randomized Phase III Trial of Second-Line Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clinical genitourinary cancer</i> , 13(4): 328-337	Andere Vergleichstherapie
(7)	Eto M., Uemura H., Tomita Y., Kanayama H., Shinohara N., Kamei Y., Fujii Y., Umeyama Y., Ozono S., Naito S., Akaza H. and Japan Axitinib Phase I. I. S. G.. 2014. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Science</i> , 105(12): 1576-83	Keine RCT
(8)	Izzedine H., Mangier M., Ory V., Zhang S. Y., Sendeyo K., Bouachi K., Audard V., Pechoux C., Soria J. C., Massard C., Bahleda R., Bourry E., Khayat D., Baumelou A., Lang P., Ollero M., Pawlak A. and Sahali D.. 2014. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. <i>Kidney International</i> , 85(2): 457-470	Andere Population
(9)	Karakiewicz P. I., Nott L., Joshi A., Kannourakis G., Tarazi J. and Alam M.. 2016. Evaluation of response from axitinib per response evaluation criteria in solid tumors versus choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 9: 2855-2863	Keine RCT
(10)	Kuznar W.. 2012. Axitinib dose titration up enhances outcomes in metastatic renal-cell Carcinoma. <i>American Health and Drug Benefits</i> , 5(SPL.ISS. 5)	Keine Vollpublikation
(11)	Miyake H., Harada K. I., Imai S., Miyazaki A. and Fujisawa M.. 2015. Non-significant impact of proteinuria on renal function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 20(4): 796-801	Keine RCT
(12)	Miyake H., Imai S., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2016. Absence of Significant Correlation of Adverse Events between First- and Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 14(1): e19-e24	Keine RCT
(13)	Miyake H., Muramaki M., Imai S., Harada K. and Fujisawa M.. 2016. Changes in Renal Function of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma During Treatment with Molecular-Targeted Agents. <i>Targeted Oncology</i> , 11(3): 329-35	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(14)	Miyazaki A., Miyake H., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2015. No significant correlation of clinical outcomes between first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Anticancer Research</i> , 35(5): 3067-3074	Keine RCT
(15)	Motzer R. J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T. E., Michaelson M. D., Negrier S., Oudard S., Gore M. E., Tarazi J., Hariharan S., Chen C., Rosbrook B., Kim S. and Rini B. I.. 2013. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 14(6): 552-562	Andere Vergleichstherapie
(16)	Peters I., Dubrowinskaja N., Abbas M., Seidel C., Kogosov M., Scherer R., Gebauer K., Merseburger A. S., Kuczyk M. A., Grunwald V. and Serth J.. 2014. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. <i>PLoS ONE</i> , 9 (3) (no pagination)(e91440)	Andere Population
(17)	Poggiani and Hintringer. 2016. Axitinib for 2nd-line metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (2)	Keine Vollpublikation
(18)	Qin S., Bi F., Jin J., Cheng Y., Guo J., Ren X., Huang Y., Tarazi J., Tang J., Chen C., Kim S. and Ye D.. 2015. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. <i>OncoTargets and therapy</i> , 8: 1363-73	Andere Vergleichstherapie
(19)	Rini B. I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T. E., Michaelson M. D., Gorbunova V. A., Gore M. E., Rusakov I. G., Negrier S., Ou Y. C., Castellano D., Lim H. Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S. and Motzer R. J.. 2011. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. <i>The Lancet</i> , 378(9807): 1931-1939	Andere Vergleichstherapie
(20)	Rini B. I., Melichar B., Fishman M. N., Oya M., Pithavala Y. K., Chen Y., Bair A. H. and Grunwald V.. 2015. Axitinib dose titration: Analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(7): 1372-1377	Andere Population
(21)	Rini B. I., Quinn D. I., Baum M., Wood L. S., Tarazi J., Rosbrook B., Arruda L. S., Cisar L., Roberts W. G., Kim S. and Motzer R. J.. 2015. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. <i>Targeted oncology</i> , 10(1): 45-53	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(22)	Rini B. I., Wilding G., Hudes G., Stadler W. M., Kim S., Tarazi J., Rosbrook B., Trask P. C., Wood L. and Dutcher J. P.. 2009. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(27): 4462-4468	Andere Population
(23)	Rixe O., Bukowski R. M., Michaelson M. D., Wilding G., Hudes G. R., Bolte O., Motzer R. J., Bycott P., Liao K. F., Freddo J., Trask P. C., Kim S. and Rini B. I.. 2007. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. <i>Lancet Oncology</i> , 8(11): 975-984	Keine RCT
(24)	Seidel C., Busch J., Weikert S., Steffens S., Bokemeyer C. and Grunwald V.. 2013. Tumour shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGF-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>British Journal of Cancer</i> , 109(12): 2998-3004	Keine RCT
(25)	Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H., Kanayama H. O., Shinohara N., Nakazawa H., Imai K., Umeyama Y., Ozono S., Naito S. and Akaza H.. 2011. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. <i>European Journal of Cancer</i> , 47(17): 2592-2602	Keine RCT
(26)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Bycott P., Liao K. and Kim S.. 2008. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: Results from a phase II study of axitinib. <i>Acta Oncologica</i> , 47(5): 843-851	Keine RCT
(27)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Tarazi J., Rosbrook B., Bycott P., Kim S., Stadler W. M. and Rini B.. 2011. Baseline patient-reported kidney cancer-specific symptoms as an indicator for median survival in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Cancer Survivorship</i> , 5(3): 255-262	Andere Population
(28)	Ueda T., Uemura H., Tomita Y., Tsukamoto T., Kanayama H., Shinohara N., Tarazi J., Chen C., Kim S., Ozono S., Naito S. and Akaza H.. 2013. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 43(6): 616-628	Andere Vergleichstherapie
(29)	Yamada D., Matsushita H., Azuma T., Nakagawa T., Nagata M., Yamada Y., Suzuki M., Fujimura T., Fukuhara H., Kume H., Homma Y. and Kakimi K.. 2014. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , 2(6): 1023-1027	Andere Intervention
(30)	Yang L. P. H. and McKeage K.. 2012. Axitinib: In advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. <i>Drugs</i> , 72(18): 2375-2384	Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Literaturrecherche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib (Sunitinib-Population)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Dubrowinskaja N., Gebauer K., Peters I., Hennenlotter J., Abbas M., Scherer R., Tezval H., Merseburger A. S., Stenzl A., Grunwald V., Kuczyk M. A. and Serth J.. 2014. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasculare endothelial growth factor therapy response. <i>Cancer Medicine</i> , 3(2): 300-309	Andere Intervention
(2)	Elaidi R., Harbaoui A., Beuselinc B., Eymard J. C., Bamias A., De Guillebon E., Porta C., Vano Y., Linassier C., Debryne P. R., Gross-Goupil M., Ravaud A., Aitelhaj M., Marret G. and Oudard S.. 2015. Outcomes from second-line therapy in long-term responders to first-line tyrosine kinase inhibitor in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(2): 378-385	Keine RCT
(3)	Eto M., Uemura H., Tomita Y., Kanayama H., Shinohara N., Kamei Y., Fujii Y., Umeyama Y., Ozono S., Naito S., Akaza H. and Japan Axitinib Phase I. I. S. G.. 2014. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Science</i> , 105(12): 1576-83	Keine RCT
(4)	Izzedine H., Mangier M., Ory V., Zhang S. Y., Sendeyo K., Bouachi K., Audard V., Pechoux C., Soria J. C., Massard C., Bahleda R., Bourry E., Khayat D., Baumelou A., Lang P., Ollero M., Pawlak A. and Sahali D.. 2014. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. <i>Kidney International</i> , 85(2): 457-470	Andere Population
(5)	Karakiewicz P. I., Nott L., Joshi A., Kannourakis G., Tarazi J. and Alam M.. 2016. Evaluation of response from axitinib per response evaluation criteria in solid tumors versus choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 9: 2855-2863	Keine RCT
(6)	Kuznar W.. 2012. Axitinib dose titration up enhances outcomes in metastatic renal-cell Carcinoma. <i>American Health and Drug Benefits</i> , 5(SPL.ISS. 5)	Keine Vollpublikation
(7)	Miyake H., Harada K. I., Imai S., Miyazaki A. and Fujisawa M.. 2015. Non-significant impact of proteinuria on renal function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 20(4): 796-801	Keine RCT
(8)	Miyake H., Imai S., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2016. Absence of Significant Correlation of Adverse Events between First- and Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 14(1): e19-e24	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	Miyake H., Muramaki M., Imai S., Harada K. and Fujisawa M.. 2016. Changes in Renal Function of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma During Treatment with Molecular-Targeted Agents. <i>Targeted Oncology</i> , 11(3): 329-35	Keine RCT
(10)	Miyazaki A., Miyake H., Harada K. I. and Fujisawa M.. 2015. No significant correlation of clinical outcomes between first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Anticancer Research</i> , 35(5): 3067-3074	Keine RCT
(11)	Peters I., Dubrowinskaja N., Abbas M., Seidel C., Kogosov M., Scherer R., Gebauer K., Merseburger A. S., Kuczyk M. A., Grunwald V. and Serth J.. 2014. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. <i>PLoS ONE</i> , 9 (3) (no pagination)(e91440)	Andere Population
(12)	Poggiani and Hintringer. 2016. Axitinib for 2nd-line metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (2)	Keine Vollpublikation
(13)	Rini B. I., Melichar B., Fishman M. N., Oya M., Pithavala Y. K., Chen Y., Bair A. H. and Grunwald V.. 2015. Axitinib dose titration: Analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 26(7): 1372-1377	Andere Population
(14)	Rini B. I., Wilding G., Hudes G., Stadler W. M., Kim S., Tarazi J., Rosbrook B., Trask P. C., Wood L. and Dutcher J. P.. 2009. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(27): 4462-4468	Andere Population
(15)	Rixe O., Bukowski R. M., Michaelson M. D., Wilding G., Hudes G. R., Bolte O., Motzer R. J., Bycott P., Liao K. F., Freddo J., Trask P. C., Kim S. and Rini B. I.. 2007. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. <i>Lancet Oncology</i> , 8(11): 975-984	Keine RCT
(16)	Seidel C., Busch J., Weikert S., Steffens S., Bokemeyer C. and Grunwald V.. 2013. Tumour shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGF-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>British Journal of Cancer</i> , 109(12): 2998-3004	Keine RCT
(17)	Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H., Kanayama H. O., Shinohara N., Nakazawa H., Imai K., Umeyama Y., Ozono S., Naito S. and Akaza H.. 2011. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. <i>European Journal of Cancer</i> , 47(17): 2592-2602	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Bycott P., Liau K. and Kim S.. 2008. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: Results from a phase II study of axitinib. <i>Acta Oncologica</i> , 47(5): 843-851	Keine RCT
(19)	Trask P. C., Bushmakina A. G., Cappelleri J. C., Tarazi J., Rosbrook B., Bycott P., Kim S., Stadler W. M. and Rini B.. 2011. Baseline patient-reported kidney cancer-specific symptoms as an indicator for median survival in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>Journal of Cancer Survivorship</i> , 5(3): 255-262	Andere Population
(20)	Yamada D., Matsushita H., Azuma T., Nakagawa T., Nagata M., Yamada Y., Suzuki M., Fujimura T., Fukuhara H., Kume H., Homma Y. and Kakimi K.. 2014. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , 2(6): 1023-1027	Andere Intervention
(21)	Yang L. P. H. and McKeage K.. 2012. Axitinib: In advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. <i>Drugs</i> , 72(18): 2375-2384	Keine Vollpublikation

Literaturrecherche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab (Sunitinib-Population)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anonymous. 2012. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> , 10(9): 16-18	Keine Vollpublikation
(2)	Brahmer J. R., Drake C. G., Wollner I., Powderly J. D., Picus J., Sharfman W. H., Stankevich E., Pons A., Salay T. M., McMiller T. L., Gilson M. M., Wang C., Selby M., Taube J. M., Anders R., Chen L., Korman A. J., Pardoll D. M., Lowy I. and Topalian S. L.. 2010. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 28(19): 3167-3175	Keine RCT
(3)	Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q., Hwu W. J., Topalian S. L., Hwu P., Drake C. G., Camacho L. H., Kauh J., Odunsi K., Pitot H. C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T. M., Alaparthi S., Grosso J. F., Korman A. J., Parker S. M., Agrawal S., Goldberg S. M., Pardoll D. M., Gupta A. and Wigginton J. M.. 2012. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366(26): 2455-65	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(4)	Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., Mainwaring P. N., Rini B. I., Donskov F., Hammers H., Hutson T. E., Lee J. L., Peltola K., Roth B. J., Bjarnason G. A., Geczi L., Keam B., Maroto P., Heng D. Y., Schmidinger M., Kantoff P. W., Borgman-Hagey A., Hessel C., Scheffold C., Schwab G. M., Tannir N. M. and Motzer R. J.. 2015. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine, 373(19): 1814-1823	Andere Intervention
(5)	Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., Tannir N. M., Mainwaring P. N., Rini B. I., Hammers H. J., Donskov F., Roth B. J., Peltola K., Lee J. L., Heng D. Y., Schmidinger M., Agarwal N., Sternberg C. N., McDermott D. F., Aftab D. T., Hessel C., Scheffold C., Schwab G., Hutson T. E., Pal S., Motzer R. J. and investigators M.. 2016. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology, 3: 3	Andere Intervention
(6)	Choueiri T. K., Fishman M., Escudier B., McDermott D. F., Drake C. G., Kluger H. M., Stadler W. M., Perez-Gracia J. L., McNeel D. G., Curti B. D., Harrison M. R., Plimack E. R., Appleman L., Fong L., Albiges L., Cohen L. J., Young T. C., Chasalow S. D., Ross-MacDonald P., Srivastava S., Jure-Kunkel M., Kurland J. F., Simon J. S. and Sznol M.. 2016. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clinical Cancer Research, 11: 11	Keine RCT
(7)	George S., Motzer R. J., Hammers H. J., Redman B. G., Kuzel T. M., Tykodi S. S., Plimack E. R., Jiang J., Waxman I. M. and Rini B. I.. 2016. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology, 12: 12	Andere Intervention
(8)	Heinzl S.. 2016. Metastatic renal cell carcinoma: For the first time prolonged survival with nivolumab in the second-line therapy, Mit Nivolumab in der Zweitlinientherapie erstmals verlangertes Überleben. Arzneimitteltherapie, 34(1-2): 44-45	Keine Vollpublikation
(9)	Lipson E. J., Sharfman W. H., Drake C. G., Wollner I., Taube J. M., Anders R. A., Xu H., Yao S., Pons A., Chen L., Pardoll D. M., Brahmer J. R. and Topalian S. L.. 2013. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clinical Cancer Research, 19(2): 462-468	Keine RCT
(10)	McDermott D. F., Drake C. G., Sznol M., Choueiri T. K., Powderly J. D., Smith D. C., Brahmer J. R., Carvajal R. D., Hammers H. J., Puzanov I., Hodi F. S., Kluger H. M., Topalian S. L., Pardoll D. M., Wigginton J. M., Kollia G. D., Gupta A., McDonald D., Sankar V., Sosman J. A. and Atkins M. B.. 2015. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(18): 2013-2020	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(11)	Motzer R. J., Rini B. I., McDermott D. F., Redman B. G., Kuzel T. M., Harrison M. R., Vaishampayan U. N., Drabkin H. A., George S., Logan T. F., Margolin K. A., Plimack E. R., Lambert A. M., Waxman I. M. and Hammers H. J.. 2015. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(13): 1430-1437	Andere Intervention
(12)	Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N., Smith D. C., McDermott D. F., Powderly J. D., Carvajal R. D., Sosman J. A., Atkins M. B., Leming P. D., Spigel D. R., Antonia S. J., Horn L., Drake C. G., Pardoll D. M., Chen L., Sharfman W. H., Anders R. A., Taube J. M., McMiller T. L., Xu H., Korman A. J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G. D., Gupta A., Wigginton J. M. and Sznol M.. 2012. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366(26): 2443-2454	Keine RCT

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)

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

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

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

Studienregistersuche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Sorafenib (Zytokin-Population)

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00076011	Anti-angiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076011	Keine RCT
(2)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282048	Keine RCT
(3)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569946	Keine RCT
(4)	NCT00700258	Registry For Temsirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700258	Keine RCT
(5)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835978	Andere Population
(6)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056263	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263769	Andere Intervention
(8)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334073	Andere Intervention
(9)	NCT01435122	A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435122	Andere Population
(10)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441388	Andere Intervention
(11)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441414	Andere Intervention
(12)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473043	Keine RCT
(13)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599754	Andere Population
(14)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649180	Keine RCT
(15)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693822	Andere Population
(16)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727336	Andere Vergleichstherapie

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798446	Andere Population
(18)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806064	Andere Vergleichstherapie
(19)	NCT01999972	A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999972	Andere Intervention
(20)	NCT02071719	Prediction of Response to Kinase Inhibitors Based on Protein Phosphorylation Profiles in Tumor Tissue From Advanced Renal Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071719	Keine RCT
(21)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742	Andere Intervention
(22)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156895	Keine RCT
(23)	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184416	Keine RCT
(24)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187302	Andere Intervention
(25)	NCT02208128	Molecular Determinants for Therapy Response on Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208128	Andere Intervention
(26)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489695	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(27)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	Andere Intervention
(28)	NCT02533258	Post-Marketing Surveillance Study To Observe INLYTA® Treatment Dosing Pattern, Safety And Effectiveness In Taiwan Real World Routine Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533258	Keine RCT
(29)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535533	Andere Intervention
(30)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560012	Andere Population
(31)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579811	Andere Population
(32)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639182	Andere Vergleichstherapie
(33)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667886	Andere Intervention
(34)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	Andere Intervention
(35)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700568	Keine RCT
(36)	NCT02853331	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
(37)	DRKS00006193	Molecular determinants for therapy response on renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006193	Andere Intervention
(38)	EUCTR2011-002190-33-ES	A clinical trial of axitinib plus PF-04856884 or axitinib alone for patients with metastatic renal cancer who have already been treated with an anti-VEGF agent. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002190-33-ES	Andere Vergleichstherapie
(39)	EUCTR2011-004562-16-GB	Axitinib Treatment for Widespread Kidney Cancer Unsuitable for Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004562-16-GB	Andere Population
(40)	EUCTR2011-005939-78-DE	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RA001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic kidney cancer (BERAT study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005939-78-DE	Andere Intervention
(41)	EUCTR2013-003905-24-ES	A study of axitinib compared to placebo in the treatment of patients with renal cell carcinoma (kidney cancer). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003905-24-ES	Andere Population
(42)	EUCTR2016-000588-17-HU	A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-HU	Andere Intervention
(43)	JPRN-UMIN000009579	Phase II study of personalized titration of axitinib using therapeutic drug monitoring (TDM) in sunitinib-refractory metastatic or advanced renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009579	Andere Population
(44)	JPRN-UMIN000009833	The evaluation of therapeutic effects for advanced renal cell carcinoma patients using axitinib; dose intensity, gene polymorphism and micro vascular density. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009833	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(45)	JPRN-UMIN000011147	The exploratory study to determine optimum dosing of Axitinib (tyrosine kinase inhibitor) with pharmacokinetic analysis for patients with metastatic renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011147	Keine RCT
(46)	JPRN-UMIN000012522	Efficacy and Safety of Cytokines Versus Sunitinib as First-line Followed by Second-line Axitinib in the Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012522	Keine Vollpublikation
(47)	JPRN-UMIN000012542	Japan multicenter prospective study: FDG-PET/CT as imaging biomarker to evaluate the response of Axitinib for Sunitinib failed metastatic renal cell carcinoma patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012542	Keine RCT
(48)	JPRN-UMIN000019393	Consideration the changes of renal function for renal cell carcinoma patients, administered the molecular target drugs: axitinib, sunitinib and sorafenib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019393	Andere Vergleichstherapie
(49)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00282048	Keine RCT
(50)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00569946	Keine RCT
(51)	NCT00700258	Registry For Temozolomide, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700258	Keine RCT
(52)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835978	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056263	Keine RCT
(54)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263769	Andere Population
(55)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334073	Andere Intervention
(56)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441388	Andere Intervention
(57)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441414	Andere Intervention
(58)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473043	Keine RCT
(59)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599754	Andere Population
(60)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649180	Keine RCT
(61)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01693822	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(62)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727336	Andere Vergleichstherapie
(63)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798446	Andere Population
(64)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806064	Andere Vergleichstherapie
(65)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742	Andere Intervention
(66)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156895	Keine RCT
(67)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187302	Andere Intervention
(68)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489695	Andere Population
(69)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	Andere Intervention
(70)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535533	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(71)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560012	Andere Population
(72)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579811	Andere Population
(73)	NCT02597322	Study of Axitinib for Downstaging Large Renal Tumors Not Primarily Suitable for Partial Nephrectomy (AXIPAN). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597322	Andere Population
(74)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639182	Andere Vergleichstherapie
(75)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667886	Andere Intervention
(76)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	Andere Intervention
(77)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700568	Keine RCT
EU-CTR			
(78)	2004-000971-33	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Study of AG-013736 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Metastatic Breast Cancer Preceded by a Phase 1 Evaluat... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000971-33	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(79)	2005-000053-30	A randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000053-30	Andere Intervention
(80)	2005-003501-90	Phase 2 Study of the Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 as Second- or Later-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003501-90	Andere Population
(81)	2006-002576-18	A PHASE 2 STUDY OF THE ANTI-ANGIOGENESIS AGENT AG-013736 IN PATIENTS METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY-ADVANCED THYROID CANCER REFRACTORY TO, OR NOT SUITABLE CANDIDATES FOR 131I TREATMENT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002576-18	Andere Population
(82)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001568-66	Andere Population
(83)	2008-007786-23	ESTUDIO EN FASE 2 ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO DE AXITINIB (AG-013736) CON O SIN AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON CANCER DE CELULAS RENALES METASTASICO RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007786-23	Andere Population
(84)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015459-25	Andere Intervention
(85)	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(86)	2010-020447-13	An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020447-13	Andere Intervention
(87)	2011-002029-24	MULTICENTER SECOND LINE STUDY OF AXITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) PROGRESSED WITH SORAFENIB. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002029-24	Andere Population
(88)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002190-33	Keine RCT
(89)	2011-004562-16	A Phase II Study of Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004562-16	Andere Population
(90)	2011-005939-78	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005939-78	Andere Vergleichstherapie
(91)	2011-006009-85	Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006009-85	Keine RCT
(92)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(93)	2013-003905-24	ADJUVANT AXITINIB TREATMENT OF RENAL CANCER: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF ADJUVANT AXITINIB VS. PLACEBO IN SUBJECTS AT HIGH RISK OF RECURRENT RCC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003905-24	Andere Population
(94)	2014-003811-13	Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	Andere Population
(95)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Keine RCT
(96)	2015-001467-39	A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade ½ neuroendocrine neoplasmas of pancreatic and extrapancreatic origin.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39	Andere Population
(97)	2015-002133-22	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22	Andere Intervention
(98)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	Andere Intervention
(99)	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13	Andere Vergleichstherapie

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(100)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17	Andere Intervention
PharmNet.Bund			
(101)	2005-000051-15	Continuing Access to the Tyrosine Kinase Inhibitor of VEGFR-2, AG-013736 (A406) for Patients Previously Receiving AG-013736 in Clinical Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(102)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(103)	2008-002109-38	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(104)	2008-007786-23	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF AXITINIB (AG-013736) WITH OR WITHOUT DOSE TITRATION IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(105)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(106)	2010-021590-37	A MULTICENTER, GLOBAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF AXITINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS PLACEBO PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA FOLLOWING FAILURE OF ONE PRIOR ANTIANGIOGENIC THERAPY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(107)	2011-001550-29	Phase II/III randomized, double-blind study of Sandostatin LAR in combination with Axitinib versus Sandostatin LAR in combination with Placebo in patients with progressive advanced G1-G2 (WHO 2010) neuroendocrine tumors of non-pancreatic origin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(108)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichstherapie
(109)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Studienregistersuche nach RCT für direkte Vergleiche zwischen Axitinib und Nivolumab (Sunitinib-Population)

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00076011	Anti-angiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076011	Keine RCT
(2)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282048	Keine RCT
(3)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569946	Keine RCT
(4)	NCT00678392	Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678392	Andere Vergleichstherapie

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT00700258	Registry For Temsirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700258	Keine Vollpublikation
(6)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835978	Andere Population
(7)	NCT00920816	Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920816	Andere Vergleichstherapie
(8)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056263	Keine RCT
(9)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263769	Andere Intervention
(10)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334073	Andere Intervention
(11)	NCT01435122	A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435122	Andere Population
(12)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441388	Andere Intervention
(13)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441414	Andere Intervention
(14)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473043	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599754	Andere Population
(16)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649180	Keine Vollpublikation
(17)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693822	Andere Population
(18)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727336	Keine Vollpublikation
(19)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798446	Andere Population
(20)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806064	Keine Vollpublikation
(21)	NCT01999972	A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999972	Andere Intervention
(22)	NCT02071719	Prediction of Response to Kinase Inhibitors Based on Protein Phosphorylation Profiles in Tumor Tissue From Advanced Renal Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071719	Keine RCT
(23)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742	Andere Intervention
(24)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156895	Keine Vollpublikation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184416	Keine Vollpublikation
(26)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187302	Andere Intervention
(27)	NCT02208128	Molecular Determinants for Therapy Response on Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208128	Andere Intervention
(28)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489695	Andere Population
(29)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	Andere Intervention
(30)	NCT02533258	Post-Marketing Surveillance Study To Observe INLYTA® Treatment Dosing Pattern, Safety And Effectiveness In Taiwan Real World Routine Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533258	Keine Vollpublikation
(31)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535533	Andere Intervention
(32)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560012	Andere Population
(33)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579811	Andere Population
(34)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639182	Keine Vollpublikation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(35)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667886	Andere Intervention
(36)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	Andere Intervention
(37)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700568	Keine Vollpublikation
(38)	NCT02853331	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331	Andere Intervention
WHO ICTRP			
(39)	DRKS00006193	Molecular determinants for therapy response on renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006193	Andere Intervention
(40)	EUCTR2011-002190-33-ES	A clinical trial of axitinib plus PF-04856884 or axitinib alone for patients with metastatic renal cancer who have already been treated with an anti-VEGF agent. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002190-33-ES	Andere Vergleichstherapie
(41)	EUCTR2011-004562-16-GB	Axitinib Treatment for Widespread Kidney Cancer Unsuitable for Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004562-16-GB	Andere Population
(42)	EUCTR2011-005939-78-DE	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic kidney cancer (BERAT study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005939-78-DE	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(43)	EUCTR2013-003905-24-ES	A study of axitinib compared to placebo in the treatment of patients with renal cell carcinoma (kidney cancer). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003905-24-ES	Andere Population
(44)	EUCTR2016-000588-17-HU	A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-HU	Andere Intervention
(45)	JPRN-UMIN000009579	Phase II study of personalized titration of axitinib using therapeutic drug monitoring (TDM) in sunitinib-refractory metastatic or advanced renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009579	Keine Vollpublikation
(46)	JPRN-UMIN000009833	The evaluation of therapeutic effects for advanced renal cell carcinoma patients using axitinib; dose intensity, gene polymorphism and micro vascular density. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009833	Keine Vollpublikation
(47)	JPRN-UMIN000011147	The exploratory study to determine optimum dosing of Axitinib (tyrosine kinase inhibitor) with pharmacokinetic analysis for patients with metastatic renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011147	Keine Vollpublikation
(48)	JPRN-UMIN000012522	Efficacy and Safety of Cytokines Versus Sunitinib as First-line Followed by Second-line Axitinib in the Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012522	Keine Vollpublikation
(49)	JPRN-UMIN000012542	Japan multicenter prospective study: FDG-PET/CT as imaging biomarker to evaluate the response of Axitinib for Sunitinib failed metastatic renal cell carcinoma patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012542	Keine Vollpublikation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(50)	JPRN-UMIN000019393	Consideration the changes of renal function for renal cell carcinoma patients, administered the molecular target drugs: axitinib, sunitinib and sorafenib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019393	Keine Vollpublikation
(51)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00282048	Keine RCT
(52)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00569946	Keine RCT
(53)	NCT00678392	Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678392	Andere Vergleichstherapie
(54)	NCT00700258	Registry For Temezirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700258	Keine RCT
(55)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835978	Andere Population
(56)	NCT00920816	Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920816	Andere Vergleichstherapie
(57)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056263	Keine RCT
(58)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263769	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(59)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334073	Andere Intervention
(60)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441388	Andere Intervention
(61)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441414	Andere Intervention
(62)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473043	Keine RCT
(63)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599754	Andere Population
(64)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649180	Keine Vollpublikation
(65)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01693822	Andere Population
(66)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727336	Keine Vollpublikation
(67)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798446	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(68)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806064	Keine Vollpublikation
(69)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742	Andere Intervention
(70)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156895	Keine Vollpublikation
(71)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187302	Andere Intervention
(72)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489695	Andere Population
(73)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	Andere Intervention
(74)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535533	Andere Intervention
(75)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560012	Andere Population
(76)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579811	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(77)	NCT02597322	Study of Axitinib for Downstaging Large Renal Tumors Not Primarily Suitable for Partial Nephrectomy (AXIPAN). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597322	Andere Population
(78)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639182	Keine Vollpublikation
(79)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667886	Andere Intervention
(80)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	Andere Intervention
(81)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700568	Keine Vollpublikation
EU-CTR			
(82)	2004-000971-33	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Study of AG-013736 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Metastatic Breast Cancer Preceded by a Phase 1 Evaluat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000971-33	Andere Population
(83)	2005-000053-30	A randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000053-30	Andere Intervention
(84)	2005-003501-90	Phase 2 Study of the Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 as Second- or Later-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003501-90	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(85)	2006-002576-18	A PHASE 2 STUDY OF THE ANTI-ANGIOGENESIS AGENT AG-013736 IN PATIENTS METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY-ADVANCED THYROID CANCER REFRACTORY TO, OR NOT SUITABLE CANDIDATES FOR 131I TREATMENT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002576-18	Andere Population
(86)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001568-66	Andere Population
(87)	2008-001451-21	AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001451-21	Andere Vergleichstherapie
(88)	2008-007786-23	ESTUDIO EN FASE 2 ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO DE AXITINIB (AG-013736) CON O SIN AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON CANCER DE CELULAS RENALES METASTASICO RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007786-23	Andere Population
(89)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015459-25	Andere Intervention
(90)	2010-018585-23	AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018585-23	Andere Vergleichstherapie
(91)	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(92)	2010-020447-13	An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020447-13	Andere Intervention
(93)	2011-002029-24	MULTICENTER SECOND LINE STUDY OF AXITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) PROGRESSED WITH SORAFENIB. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002029-24	Andere Population
(94)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002190-33	Andere Intervention
(95)	2011-004562-16	A Phase II Study of Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004562-16	Andere Population
(96)	2011-005939-78	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005939-78	Keine Vollpublikation
(97)	2011-006009-85	Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006009-85	Keine Vollpublikation
(98)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(99)	2013-003905-24	ADJUVANT AXITINIB TREATMENT OF RENAL CANCER: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF ADJUVANT AXITINIB VS. PLACEBO IN SUBJECTS AT HIGH RISK OF RECURRENT RCC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003905-24	Andere Population
(100)	2014-003811-13	Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	Andere Population
(101)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Keine Vollpublikation
(102)	2015-001467-39	A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade ½ neuroendocrine neoplasmas of pancreatic and extrapancreatic origin.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39	Andere Population
(103)	2015-002133-22	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22	Andere Intervention
(104)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	Andere Intervention
(105)	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13	Keine Vollpublikation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(106)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17	Andere Intervention
PharmNet.Bund			
(107)	2005-000051-15	Continuing Access to the Tyrosine Kinase Inhibitor of VEGFR-2, AG-013736 (A406) for Patients Previously Receiving AG-013736 in Clinical Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine Vollpublikation
(108)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(109)	2008-001451-21	AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENALCELL CANCER: AXIS TRIAL. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(110)	2008-002109-38	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(111)	2008-007786-23	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF AXITINIB (AG-013736) WITH OR WITHOUT DOSE TITRATION IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(112)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(113)	2010-021590-37	A MULTICENTER, GLOBAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF AXITINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS PLACEBO PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA FOLLOWING FAILURE OF ONE PRIOR ANTIANGIOGENIC THERAPY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(114)	2011-001550-29	Phase II/III randomized, double-blind study of Sandostatin LAR in combination with Axitinib versus Sandostatin LAR in combination with Placebo in patients with progressive advanced G1-G2 (WHO 2010) neuroendocrine tumors of non-pancreatic origin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(115)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichstherapie
(116)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib (Sunitinib-Population)

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00076011	Anti-angiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076011	Keine RCT
(2)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282048	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(3)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569946	Keine RCT
(4)	NCT00700258	Registry For Temezirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700258	Keine RCT
(5)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835978	Andere Population
(6)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056263	Keine RCT
(7)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263769	Andere Intervention
(8)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334073	Andere Intervention
(9)	NCT01435122	A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435122	Andere Population
(10)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441388	Andere Intervention
(11)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441414	Andere Intervention
(12)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473043	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599754	Andere Population
(14)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649180	Keine RCT
(15)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693822	Andere Population
(16)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727336	Keine Vollpublikation
(17)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798446	Andere Population
(18)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806064	Keine Vollpublikation
(19)	NCT01999972	A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999972	Andere Intervention
(20)	NCT02071719	Prediction of Response to Kinase Inhibitors Based on Protein Phosphorylation Profiles in Tumor Tissue From Advanced Renal Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071719	Keine RCT
(21)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742	Andere Intervention
(22)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156895	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184416	Keine RCT
(24)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187302	Andere Intervention
(25)	NCT02208128	Molecular Determinants for Therapy Response on Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208128	Andere Intervention
(26)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489695	Andere Population
(27)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	Andere Intervention
(28)	NCT02533258	Post-Marketing Surveillance Study To Observe INLYTA® Treatment Dosing Pattern, Safety And Effectiveness In Taiwan Real World Routine Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533258	Keine RCT
(29)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535533	Andere Intervention
(30)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560012	Andere Population
(31)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579811	Andere Population
(32)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639182	Keine Vollpublikation
(33)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667886	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(34)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	Andere Intervention
(35)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700568	Keine RCT
(36)	NCT02853331	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331	Andere Intervention
WHO ICTRP			
(37)	DRKS00006193	Molecular determinants for therapy response on renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006193	Andere Intervention
(38)	EUCTR2011-002190-33-ES	A clinical trial of axitinib plus PF-04856884 or axitinib alone for patients with metastatic renal cancer who have already been treated with an anti-VEGF agent. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002190-33-ES	Keine RCT
(39)	EUCTR2011-004562-16-GB	Axitinib Treatment for Widespread Kidney Cancer Unsuitable for Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004562-16-GB	Andere Population
(40)	EUCTR2011-005939-78-DE	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic kidney cancer (BERAT study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005939-78-DE	Andere Intervention
(41)	EUCTR2013-003905-24-ES	A study of axitinib compared to placebo in the treatment of patients with renal cell carcinoma (kidney cancer). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003905-24-ES	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(42)	EUCTR2016-000588-17-HU	A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-HU	Andere Intervention
(43)	JPRN-UMIN000009579	Phase II study of personalized titration of axitinib using therapeutic drug monitoring (TDM) in sunitinib-refractory metastatic or advanced renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009579	Andere Population
(44)	JPRN-UMIN000009833	The evaluation of therapeutic effects for advanced renal cell carcinoma patients using axitinib; dose intensity, gene polymorphism and micro vascular density. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009833	Keine RCT
(45)	JPRN-UMIN000011147	The exploratory study to determine optimum dosing of Axitinib (tyrosine kinase inhibitor) with pharmacokinetic analysis for patients with metastatic renal cell carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011147	Keine RCT
(46)	JPRN-UMIN000012522	Efficacy and Safety of Cytokines Versus Sunitinib as First-line Followed by Second-line Axitinib in the Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012522	Keine Vollpublikation
(47)	JPRN-UMIN000012542	Japan multicenter prospective study: FDG-PET/CT as imaging biomarker to evaluate the response of Axitinib for Sunitinib failed metastatic renal cell carcinoma patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012542	Keine RCT
(48)	JPRN-UMIN000019393	Consideration the changes of renal function for renal cell carcinoma patients, administered the molecular target drugs: axitinib, sunitinib and sorafenib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019393	Keine Vollpublikation
(49)	NCT00282048	Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00282048	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(50)	NCT00569946	Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00569946	Keine RCT
(51)	NCT00700258	Registry For Temezirolimus, Sunitinib, And Axitinib Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), Mantle Cell Lymphoma (MCL), And Gastro-Intestinal Stroma Tumor (GIST) [STAR-TOR]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700258	Keine RCT
(52)	NCT00835978	Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835978	Andere Population
(53)	NCT01056263	Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056263	Keine RCT
(54)	NCT01263769	Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263769	Andere Population
(55)	NCT01334073	Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334073	Andere Intervention
(56)	NCT01441388	A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441388	Andere Intervention
(57)	NCT01441414	PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441414	Andere Intervention
(58)	NCT01473043	Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473043	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(59)	NCT01599754	Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599754	Andere Population
(60)	NCT01649180	NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649180	Keine RCT
(61)	NCT01693822	A Phase II Study of Axitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01693822	Andere Population
(62)	NCT01727336	Study of Dalantercept and Axitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727336	Keine Vollpublikation
(63)	NCT01798446	A Phase II Study of Axitinib in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Previously Treated With Temsirolimus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798446	Andere Population
(64)	NCT01806064	A Randomized Phase 2 Trial of Axitinib and TRC105 Versus Axitinib Alone in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806064	Keine Vollpublikation
(65)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742	Andere Intervention
(66)	NCT02156895	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of Inlyta in South Korea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156895	Keine RCT
(67)	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187302	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(68)	NCT02489695	Axitinib in 1st Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489695	Andere Population
(69)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	Andere Intervention
(70)	NCT02535533	SLM + Axitinib for Clear Cell RCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535533	Andere Intervention
(71)	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560012	Andere Population
(72)	NCT02579811	Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579811	Andere Population
(73)	NCT02597322	Study of Axitinib for Downstaging Large Renal Tumors Not Primarily Suitable for Partial Nephrectomy (AXIPAN). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597322	Andere Population
(74)	NCT02639182	A Study of AGS-16C3F vs. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639182	Keine Vollpublikation
(75)	NCT02667886	Trial of X4P-001 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667886	Andere Intervention
(76)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(77)	NCT02700568	Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700568	Keine RCT
EU-CTR			
(78)	2004-000971-33	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Study of AG-013736 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Metastatic Breast Cancer Preceded by a Phase 1 Evaluat... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000971-33	Andere Population
(79)	2005-000053-30	A randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000053-30	Andere Intervention
(80)	2005-003501-90	Phase 2 Study of the Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 as Second- or Later-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003501-90	Andere Population
(81)	2006-002576-18	A PHASE 2 STUDY OF THE ANTI-ANGIOGENESIS AGENT AG-013736 IN PATIENTS METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY-ADVANCED THYROID CANCER REFRACTORY TO, OR NOT SUITABLE CANDIDATES FOR 131I TREATMENT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002576-18	Andere Population
(82)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001568-66	Andere Population
(83)	2008-007786-23	ESTUDIO EN FASE 2 ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO DE AXITINIB (AG-013736) CON O SIN AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON CANCER DE CELULAS RENALES METASTASICO RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF A... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007786-23	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(84)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015459-25	Andere Intervention
(85)	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	Andere Intervention
(86)	2010-020447-13	An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020447-13	Andere Intervention
(87)	2011-002029-24	MULTICENTER SECOND LINE STUDY OF AXITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) PROGRESSED WITH SORAFENIB. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002029-24	Andere Population
(88)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002190-33	Keine RCT
(89)	2011-004562-16	A Phase II Study of Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004562-16	Andere Population
(90)	2011-005939-78	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005939-78	Keine Vollpublikation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(91)	2011-006009-85	Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006009-85	Keine RCT
(92)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14	Andere Intervention
(93)	2013-003905-24	ADJUVANT AXITINIB TREATMENT OF RENAL CANCER: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF ADJUVANT AXITINIB VS. PLACEBO IN SUBJECTS AT HIGH RISK OF RECURRENT RCC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003905-24	Andere Population
(94)	2014-003811-13	Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	Andere Population
(95)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Keine RCT
(96)	2015-001467-39	A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade ½ neuroendocrine neoplasmas of pancreatic and extrapancreatic origin.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39	Andere Population
(97)	2015-002133-22	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22	Andere Intervention
(98)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(99)	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13	Keine Voillpublikation
(100)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17	Andere Intervention
PharmNet.Bund			
(101)	2005-000051-15	Continuing Access to the Tyrosine Kinase Inhibitor of VEGFR-2, AG-013736 (A406) for Patients Previously Receiving AG-013736 in Clinical Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(102)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(103)	2008-002109-38	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(104)	2008-007786-23	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF AXITINIB (AG-013736) WITH OR WITHOUT DOSE TITRATION IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(105)	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(106)	2010-021590-37	A MULTICENTER, GLOBAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF AXITINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS PLACEBO PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA FOLLOWING FAILURE OF ONE PRIOR ANTIANGIOGENIC THERAPY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(107)	2011-001550-29	Phase II/III randomized, double-blind study of Sandostatin LAR in combination with Axitinib versus Sandostatin LAR in combination with Placebo in patients with progressive advanced G1-G2 (WHO 2010) neuroendocrine tumors of non-pancreatic origin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(108)	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(109)	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 12.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Studienregistersuche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab (Sunitinib-Population)

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00441337	A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337	Andere Population
(2)	NCT00730639	A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(3)	NCT01354431	BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354431	Andere Intervention
(4)	NCT01358721	Phase I Biomarker Study (BMS-936558). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358721	Keine Vollpublikation
(5)	NCT01472081	Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472081	Andere Intervention
(6)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Andere Population
(7)	NCT02210117	Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210117	Keine Vollpublikation
(8)	NCT02231749	Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749	Andere Population
(9)	NCT02293980	A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980	Andere Intervention
(10)	NCT02335918	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335918	Andere Intervention
(11)	NCT02423954	Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954	Andere Population
(12)	NCT02446860	A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446860	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT02496208	Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208	Andere Population
(14)	NCT02526017	Study of FPA008 in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526017	Andere Intervention
(15)	NCT02575222	Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575222	Andere Population
(16)	NCT02595918	Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Non-Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595918	Andere Population
(17)	NCT02596035	A Safety Trial of Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596035	Keine RCT
(18)	NCT02718066	Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066	Andere Intervention
(19)	NCT02763761	Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone With Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761	Andere Population
(20)	NCT02771626	Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With ccRCC and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626	Andere Population
(21)	NCT02781506	Nivolumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SAbR) for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781506	Keine RCT
(22)	NCT02899078	Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT02903914	Arginase Inhibitor CB-1158 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Andere Intervention
(24)	NCT02917772	Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917772	Keine RCT
(25)	NCT02923531	Addition of X4P-001 to Nivolumab Treatment in Patients With Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923531	Keine RCT
(26)	NCT02940639	Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma After Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940639	Keine RCT
(27)	NCT02946671	Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671	Keine RCT
(28)	NCT02959554	Study in Which Therapy is Either Switched to Nivolumab After 3 Months of Treatment or Therapy is Continued With a Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) and Disease Control. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959554	Keine Vollpublikation
(29)	NCT02960906	A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960906	Andere Population
(30)	NCT02962804	Combination Radiation and PD-1 Inhibition in Metastatic or Recurrent Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962804	Keine RCT
(31)	NCT02978404	Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978404	Keine RCT
(32)	NCT02982954	A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982954	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(33)	NCT02983045	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045	Keine RCT
(34)	NCT02989714	Phase Ib/II Trial of Interleukin-2 and PD-1 Checkpoint Inhibitor, Nivolumab In Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989714	Keine RCT
(35)	NCT02996110	A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996110	Andere Intervention
(36)	NCT03012581	Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012581	Keine RCT
(37)	NCT03013335	Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progresses During or After Prior Systemic Anti-angiogenic Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013335	Keine RCT
(38)	NCT03015740	MGCD516 Combined With Nivolumab in Renal Cell Cancer (RCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015740	Keine RCT
WHO ICTRP			
(39)	EUCTR2016-002170-13-DE	A randomized phase II study in which therapy is either switched to Nivolumab after 3 months of treatment or therapy is continued with a tyrosine kinase inhibitor in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002170-13-DE	Keine Vollpublikation
(40)	EUCTR2016-002307-26-DE	A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002307-26-DE	Keine RCT
(41)	JPRN-UMIN000021480	Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021480	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT00441337	A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337	Andere Population
(43)	NCT00730639	A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639	Keine RCT
(44)	NCT01354431	BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354431	Andere Intervention
(45)	NCT01358721	Phase I Biomarker Study (BMS-936558). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358721	Andere Intervention
(46)	NCT01472081	Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081	Andere Intervention
(47)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Andere Intervention
(48)	NCT02210117	Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117	Keine Vollpublikation
(49)	NCT02231749	Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231749	Andere Intervention
(50)	NCT02293980	A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(51)	NCT02335918	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918	Andere Intervention
(52)	NCT02423954	Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954	Andere Intervention
(53)	NCT02446860	A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446860	Keine RCT
(54)	NCT02526017	Study of FPA008 in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526017	Andere Intervention
(55)	NCT02575222	Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575222	Keine RCT
(56)	NCT02581631	A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631	Andere Intervention
(57)	NCT02595918	Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Non-Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595918	Andere Population
(58)	NCT02718066	Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066	Andere Intervention
(59)	NCT02771626	Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With ccRCC and Other Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(60)	NCT02781506	Nivolumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781506	Keine Vollpublikation
(61)	NCT02899078	Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	Keine RCT
(62)	NCT02903914	Arginase Inhibitor CB-1158 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Keine RCT
(63)	NCT02917772	Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917772	Keine RCT
(64)	NCT02923531	Addition of X4P-001 to Nivolumab Treatment in Patients With Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923531	Keine RCT
(65)	NCT02946671	Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946671	Keine RCT
(66)	NCT02959554	Study in Which Therapy is Either Switched to Nivolumab After 3 Months of Treatment or Therapy is Continued With a Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) and Disease Control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959554	Keine Vollpublikation
(67)	NCT02960906	A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960906	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(68)	NCT02962804	Combination Radiation and PD-1 Inhibition in Metastatic or Recurrent Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962804	Keine RCT
(69)	NCT02978404	Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978404	Keine RCT
(70)	NCT02982954	A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982954	Andere Population
(71)	NCT02983045	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045	Keine RCT
(72)	NCT02989714	Phase Ib/II Trial of Interleukin-2 and PD-1 Checkpoint Inhibitor, Nivolumab In Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989714	Keine RCT
EU-CTR			
(73)	2011-002957-67	A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects With Progressive Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002957-67	Andere Intervention
(74)	2013-002609-78	A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78	Andere Population
(75)	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior Tre.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(76)	2014-001750-42	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42	Andere Population
(77)	2014-002351-26	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	Andere Population
(78)	2014-003625-17	A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17	Andere Population
(79)	2014-003626-40	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40	Andere Population
(80)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel or Pemetrexed versus Docetaxel or Pemetrexed Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Andere Population
(81)	2014-004842-92	A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	Andere Intervention
(82)	2014-005097-11	A feasibility trial evaluating the addition of anti-PD1 nivolumab to consolidation after standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carci.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005097-11	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(83)	2015-000442-39	PHASE II STUDY OF NEOADJUVANT NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA MULTIFORME. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000442-39	Andere Population
(84)	2015-001274-17	Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	Andere Population
(85)	2015-003199-56	An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	Andere Population
(86)	2015-004914-79	A Phase 1/2a Study of BMS-986205 Administered in Combination With Nivolumab (BMS-936558, Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004914-79	Andere Intervention
(87)	2016-001599-31	Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of malignant Pleural Mesothelioma: a Phase II study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31	Andere Population
(88)	2016-002170-13	A randomized phase II study with NIVOLUMAB or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control after 3 mont.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002170-13	Keine Vollpublikation
(89)	2016-002307-26	A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26	Keine RCT

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(90)	2011-004792-36	An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Revised Protocol Number 04, Incorporates amendment 11 Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(91)	2012-001514-42	A Phase I-II Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Immunoregulatory Activity, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Advanced Hepatocellular Carcinoma in Subjects with or without Chronic Viral Hepatitis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(92)	2012-001828-35	A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0; Protocol Amendment Number 07 - Germany Specific. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(93)	2012-002472-14	An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-small cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(94)	2012-003718-16	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Country specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(95)	2012-003965-16	A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens(CheckMate 063: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 063)+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 17-Sep-12)+Protocol Amendment 05 - German specific+Protocol Amendment 06 - German specificRevised protocol 02 - including protocol amdt 04. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(96)	2012-004502-93	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(97)	2012-005371-13	A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic MelanomaPharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013;Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013Protocol Amendment Number 09 - Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(98)	2013-002609-78	A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(99)	2013-002844-10	A Phase ½, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific), version 1.0, dated 16-jul-2013+ Protocol Amendment Number 02, country-specific, version 1.0, dated 18-sep-2013+ Protocol Amendment 04- German-Specific; dated 13-nov-2013, version 1.0+ Protocol Amendment 07 (site-specific), version 1.0, dated 04-jun-2014+ Protocol Amendment 14, site-specific, dated 26-Oct-2016. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(100)	2013-003621-28	A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) or After At Least Two Prior Multi-Agent Chemotherapy Regimens in Subjects Who Are Not Candidates for ASCT Protocol Amendment Number 02, country-specific, version 1.0, dated 02-jan-2014 Revised Protocol 02 including Amendment 03. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(101)	2013-003622-86	An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Protocol Amendment 01 - Germany specific Country Specific Protocol Amendment 05. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(102)	2013-003645-42	A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Protocol Amendment Number 01, country-specific, version 1.0, dated 27-nov-2013 Revised protocol 02, including amendment 03. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(103)	2013-003738-34	A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab versus Bevacizumab and a Safety Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Adult Subjects with Recurrent Glioblastoma (GBM) Protocol Amendment 02 - Germany specific. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(104)	2014-001167-12	A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - Randomisierte, doppelt-verblindete Placebo-kontrollierte Immuntherapie mit Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo-Kontrolle zur Behandlung von Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitsanzeichen (No Evidence of Disease) nach kompletter chirurgischer Entfernung oder Strahlentherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(105)	2014-001285-10	An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(106)	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III(unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior TreatmentContaining an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(107)	2014-001509-42	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(108)	2014-001750-42	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(109)	2014-002241-22	A Phase ½ Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodgkins Lymphoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(110)	2014-002605-38	A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(111)	2014-003625-17	A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(112)	2014-003626-40	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(113)	2014-003630-23	An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(114)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel or Pemetrexed versus Docetaxel or Pemetrexed Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(115)	2014-003731-20	A phase II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with Nivolumab in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer and of INC280 in combination with Nivolumab in adult patients with cMet positive non-small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(116)	2014-004095-31	A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) - Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase II Studie zur kombinierten biomodulatorischen Behandlung mit metronom verabreichtem niedrig-dosiertem Treosulfan, Pioglitazon und Clarithromycin versus Nivolumab oder Docexatel plus Nintedanib bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom bzw. einem Adenokarzinom der Lunge, nach Versagen einer platinhaltigen Therapie (ModuLung). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(117)	2014-005097-11	A feasibility trial evaluating the addition of anti-PD1 nivolumab to standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(118)	2015-000230-29	Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase ½ Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(119)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - Eine randomisierte, kontrollierte, Phase 3 Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Melphalan/HDS Behandlung bei Patienten mit hepatisch-dominantem okulärem Melanom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(120)	2015-001097-18	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinum-based First Line Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(121)	2015-002441-61	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase 3 Study of Nivolumab, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo as Maintenance Therapy in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) after Completion of Platinum-based First Line Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(122)	2015-002740-13	A Randomized, Multi-center Phase III Study of Nivolumab versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma+ Protocol Amendment 05, Germany-specific, dated 23-Nov-2015. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(123)	2015-003339-36	A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(124)	2015-003739-37	A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab vs Temozolomide Each in Combination with Radiation Therapy in Newly Diagnosed Adult Subjects with Unmethylated MGMT (tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase) Glioblastoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(125)	2015-004722-34	A Randomized Phase 2 Single Blind Study of Temozolomide plus Radiation Therapy combined with Nivolumab or Placebo in Newly Diagnosed Adult Subjects with MGMT-Methylated (tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase) Glioblastoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(126)	2015-004920-67	Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund
(127)	2015-005556-10	A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Population
(128)	2016-002170-13	A randomized phase II study with NIVOlumab or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) and disease control after 3 months of treatment with a tyrosine kinase inhibitor - Eine randomisierte Phase II Studie zur Untersuchung einer frühzeitigen Therapieumstellung von Tyrosinkinase-Inhibitoren auf Nivolumab im Vergleich zu einer fortgesetzten Tyrosinkinase-Inhibitor Therapie in Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Nierenzellkarzinom und stabiler Erkrankung nach drei-monatiger Behandlung. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine Vollpublikation
(129)	2016-002307-26	A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma - Eine einarmige klinische Prüfung (Phase II) zur Untersuchung eines abgestuften immuntherapeutischen Ansatzes in Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Nierenzellkarzinom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AXIS (A4061032)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Behandlung mit Axitinib und unter Behandlung mit Sorafenib, die nach Versagen einer vorausgegangenen systemischen Erstlinientherapie mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe eingeleitet wurde: Sunitinib, Bevacizumab + IFN α, Temsirolimus oder Zytokin(e).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten in beiden Gruppen - Vergleich der objektiven Ansprechrate der Patienten in beiden Gruppen; - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axitinib; - Ermittlung der Ansprechdauer bei den Patienten beider Gruppen - Vergleich der nierenspezifischen Symptome und des Gesundheitszustands der Patienten in beiden Gruppen, bestimmt mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI-15 und FKSI-DRS) und dem European Quality of Life (EuroQol-5D) EQ-5D Selbstbeurteilungsfragebogen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, zweiarmlige randomisierte, offene, multizentrische Phase-III- Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Axitinib: Sorafenib).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach ECOG-PS und Vorbehandlung (Sunitinib oder Bevacizumab + IFN-α oder Temsirolimus oder Zytokin(e)).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendments zum Prüfprotokoll:</u></p> <p><u>Amendment 1 vom 25.04.2008, gültig nur für Österreich:</u> Keine relevanten Änderungen der Methodik</p> <p><u>Amendment 2 vom 17.12.2008, gültig nur für Japan:</u> Änderung des Einschlusskriteriums 5 von „Männer oder Frauen, Alter \geq 18 Jahre“ in „Männer oder Frauen, Alter \geq 20 Jahre“</p> <p><u>Amendment 3 vom 10.02.2009, gültig für alle Zentren:</u> Änderung der Benennung der Erstlinientherapiestrata von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Sunitinib versus Bevacizumab+ IFN α versus Temsirolimus versus Zytokin(e)“ zu „Sunitinib-enthaltendes Therapieregime versus Bevacizumab-enthaltendes Therapieregime versus Temsirolimus-enthaltendes Therapieregime versus Zytokin- haltiges Therapieregime.</p> <p>Änderung des Einschlusskriteriums 1 von „Histologisch nachgewiesenes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente“ in „Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit einer Komponente des klarzelligen Subtyps“.</p> <p>Änderung des Einschlusskriteriums 3 von: „Versagen (Krankheitsprogression, wie weiter unten definiert) einer vorausgegangenen systemischen First-Line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die vorherige Therapie muss mindestens einen der folgenden Wirkstoffe beinhaltet haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFNα, Temsirolimus oder Zytokin(e).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Krankheitsprogression wird nach RECIST-Kriterien definiert und mittels zweier CT-/MRT-Datensätze (oder zweier Sätze von Röntgen-Thoraxaufnahmen, Knochenszintigrammen oder Röntgenaufnahmen einer Knochenläsion) dokumentiert, die innerhalb eines Zeitraums ab 4 Wochen vor Beginn der vorausgegangenen Therapie bis zu 4 Monate nach deren Beendigung angefertigt wurden und mit denen die Krankheitsprogression eindeutig nachgewiesen wird. Diese vor Studienbeginn angefertigten Aufnahmen zur Dokumentation der Progression müssen vom leitenden Prüfarzt vor Aufnahme des Patienten in die Studie geprüft werden (nach Einschluss des Patienten müssen die Aufnahmen einer unabhängigen Zentraleinrichtung für bildgebende Diagnostik zur retrospektiven Beurteilung vorgelegt werden). Bei Patienten, die die First-Line- Therapie abgebrochen haben, ohne dass unter der Therapie eine Progression nachgewiesen wurde, muss die Progression anschließend z. B. mittels CT/MRT innerhalb von 4 Monaten nach Beendigung der Vorbehandlung nachgewiesen und dokumentiert worden sein.“ <p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Vorliegen einer Krankheitsprogression entsprechen der RECIST (Version 1.0) Kriterien nach einer vorangegangenen systemischen Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Das vorangegangenen Therapieregime musste eine oder mehrere der folgenden Substanzen enthalten haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFNα, Temsirolimus oder Zytokin(e). <p>Änderung des Einschlusskriteriums 8 dahingehend, dass</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Hypothyreose eingeschlossen werden können.</p> <p>Änderung des Einschlusskriteriums 10 dahingehend, dass klargelegt wird, dass Patienten mit nicht-kontrollierter Angina pectoris von der Studie ausgeschlossen sind (vorher: schwere/ instabile Angina pectoris).</p> <p><u>Amendment 4 vom 16.11.2009, gültig für alle Zentren:</u></p> <p>Erhöhung der Zahl einzuschließender Patienten von 540 auf 650 wegen Unterschätzung der Abbruchrate. Die Anpassung der Fallzahl wurde ohne Entblindung der Daten und mit Abstimmung mit dem Datenmonitoringkomitee durchgeführt. Die Anzahl der erforderlichen Ereignisse in Bezug auf das PFS wurde nicht geändert.</p> <p>Revision des Prüfprotokollabschnittes „Analysis of Primary Endpoint“ (Prüfprotokoll, Abschnitt 9.2.1.1) dahingehend, dass in Übereinstimmung mit Amendment 3 die Notwendigkeit entfällt, dass bildgebende Befunde zur Bestätigung der Krankheitsprogression bei Studieneinschluss vorliegen müssen.</p> <p>Aktualisierung der Analyse zu den Patient-Reported Outcomes (PRO) in dem Sinne, dass zusätzlich eine Analyse zur „Zeit bis zur Verschlechterung“ des FKSI-DRS und FKSI-15 durchgeführt wird. Als Verschlechterung wird eine Abnahme des Scores um die kleinste klinisch relevante Abnahme (minimal important difference) betrachtet. Diese beträgt beim FKSI-DRS 3 Punkte und beim FKSI-15 um 5 Punkte.</p> <p>Änderungen im Studienprotokoll mit Auswirkungen auf die statistische Analyse wurden mit Hilfe von 2 Amendments des statistischen Analyseplans (SAP) (11.02.2009, 07.12.2009) beschrieben, welche vor Beginn der geplanten Zwischenauswertung finalisiert waren.</p> <p><u>Amendment 5 vom 07.02.2012, gültig für alle Zentren:</u></p> <p>Update der Sicherheitsrichtlinien gemäß der Änderung des Protokolltemplates vom 17.11.2011</p> <p>Änderung des Beobachtungsplanes dahingehend, dass die meisten Tests gemäß der üblichen Behandlungsstandards oder nach Entscheidung des Prüfarztes durchgeführt werden können.</p> <p><u>Amendment 6 vom 24.04.2012, gültig nur für Japan:</u></p> <p>Änderungen wegen regulatorischer Anforderungen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasiertes RCC mit klarzelliger Komponente. 2. Nachweis einer eindimensional messbaren Krankheit (d. h. ≥ 1 maligne Tumormasse, die in mindestens 1 Dimension genau gemessen werden kann; bei Messung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit herkömmlicher CT oder MRT muss sie eine Größe von ≥ 20 mm, bei Messung mittels Spiral-CT und Anwendung eines Algorithmus zur Rekonstruktion von kontinuierlichen bis zu 5 mm dicken Schichten eine Größe von ≥ 10 mm aufweisen). Knochenläsionen, Aszites, Peritonealkarzinomatose oder miliare Läsionen, Pleura- oder Perikardergüsse, Lymphangitis der Haut oder der Lunge, zystische Läsionen oder bestrahlte Läsionen gelten nicht als messbar.</p> <p>3. Versagen (Krankheitsprogression, wie weiter unten definiert) einer vorausgegangenen systemischen Erstlinientherapie des metastasierten RCC. Die vorherige Therapie muss mindestens einen der folgenden Wirkstoffe beinhaltet haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFN-α, Temsirolimus oder Zytokin(e).</p> <p>Eine Krankheitsprogression wird nach RECIST-Kriterien definiert und mittels zweier CT-/ MRT-Datensätze (oder zweier Sätze von Röntgen-Thoraxaufnahmen, Knochenszintigrammen oder Röntgenaufnahmen einer Knochenläsion) dokumentiert, die innerhalb eines Zeitraums ab 4 Wochen vor Beginn der vorausgegangenen Therapie bis zu 4 Monate nach deren Beendigung angefertigt wurden und mit denen die Krankheitsprogression eindeutig nachgewiesen wird. Diese vor Studienbeginn angefertigten Aufnahmen zur Dokumentation der Progression müssen vom leitenden Prüfarzt vor Aufnahme des Patienten in die Studie geprüft werden (nach Einschluss des Patienten müssen die Aufnahmen einer unabhängigen Zentraleinrichtung für bildgebende Diagnostik zur retrospektiven Beurteilung vorgelegt werden). Bei Patienten, die die Erstlinientherapie abgebrochen haben, ohne dass unter der Therapie eine Progression nachgewiesen wurde, muss die Progression anschließend z. B. mittels CT /MRT innerhalb von 4 Monaten nach Beendigung der Vorbehandlung nachgewiesen und dokumentiert worden sein.</p> <p>4. Ausreichende Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien: absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 1500 Zellen/mm³; Thrombozyten ≥ 75.000 Zellen/mm³; Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; AST und ALT $\leq 2,5$ x obere Normgrenze (ONG), bei Vorliegen von Lebermetastasen AST und ALT ≤ 5 x ONG; Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ONG; Serumkreatinin $\leq 1,5$ x ONG oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min; Proteingehalt im Urin $< 2+$ mittels Urinteststreifen. Bei einem Teststreifenergebnis von $\geq 2+$ kann eine Bestimmung aus 24-Stunden-Sammelurin erfolgen; der Patient darf nur in die Prüfung aufgenommen werden, wenn der Proteingehalt im Urin < 2 g/24 Stunden beträgt.</p> <p>5. Männer oder Frauen, Alter ≥ 18 Jahre, in Japan Männer und Frauen ≥ 20 Jahre</p> <p>6. ECOG-PS von 0 oder 1.</p> <p>7. Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen.</p> <p>8. Der Abstand zu einer vorausgegangenen systemischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie, Strahlentherapie oder Operation muss mindestens 2 Wochen (4 Wochen bei Bevacizumab + IFN α) betragen und alle behandlungsbedingten Toxizitäten müssen auf Grad ≤ 1 (nach NCI CTCAE, Version 3.0) oder auf das Niveau vor Behandlungsbeginn, mit Ausnahme einer Alopezie, abgeklungen sein.</p> <p>9. Kein Hinweis auf eine bestehende, unkontrollierte Hypertonie, dokumentiert durch zwei Baseline-Blutdruckmessungen, die im Abstand von mindestens 1 Stunde vorgenommen wurden. Die systolischen Baseline-Blutdruckwerte müssen ≤ 140 mmHg, die diastolischen ≤ 90 mmHg betragen. Patienten, deren Hypertonie mit blutdrucksenkenden Mitteln eingestellt ist, können in die Prüfung aufgenommen werden.</p> <p>10. Frauen, die schwanger werden können, müssen innerhalb von 3 Tagen vor Behandlungsbeginn einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest aufweisen.</p> <p>11. Vorliegen einer vom Patienten persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung aus der hervorgeht, dass der Patient (bzw. der gesetzliche Vertreter) vor Aufnahme in die Prüfung über alle Aspekte der klinischen Prüfung informiert wurde.</p> <p>12. Bereitschaft und Fähigkeit, die vorgesehenen Visiten, Behandlungspläne (einschließlich Bereitschaft, entweder Axitinib oder Sorafenib gemäß der randomisierten Zuteilung einzunehmen), Laboruntersuchungen und andere Studienmaßnahmen, einschließlich Ausfüllen der Patientenfragebögen (Fragebögen FKSI und EQ-5D), zu befolgen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorbehandlung des metastasierten RCC mit mehr als einer systemischen Vortherapie. 2. Patienten, die mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie behandelt wurden. 3. Größerer chirurgischer Eingriff < 4 Wochen oder Strahlentherapie < 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Eine vorausgegangene palliative Strahlentherapie von Metastase(n) ist zulässig, sofern mindestens eine messbare, noch nicht bestrahlte Läsion vorliegt. 4. Gastrointestinale Störungen, darunter: Unfähigkeit, Medikamente oral einzunehmen; Notwendigkeit einer intravenösen Ernährung; vorausgegangene Operationen, die sich auf die Resorption auswirken, einschließlich Gastrektomie; Behandlung einer aktiven peptischen Ulkuserkrankung in den letzten 6 Monaten; aktive Magen-Darm-Blutung, die nicht im Zusammenhang mit dem Karzinom steht und sich in Form von Hämatemesis, Hämotochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten manifestierte und ohne Anzeichen einer endoskopisch oder koloskopisch dokumentierten Rückbildung;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Malabsorptionssyndrome.</p> <p>5. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Medikamenten oder Stoffen, die bekanntermaßen starke CYP3A4-Hemmer sind (Grapefruit-Saft, Verapamil, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Lopinavir, Atazanavir, Amprenavir, Fosamprenavir und Delavirdin).</p> <p>6. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Medikamenten, die bekanntermaßen CYP3A4 oder CYP1A2 induzieren (Carbamazepin, Dexamethason, Felbamat, Omeprazol, Phenobarbital, Phenytoin, Amobarbital, Nevirapin, Primidon, Rifabutin, Rifampin und Johanniskraut).</p> <p>7. Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten. Niedrig dosierte Antikoagulantien zur Erhaltung der Durchgängigkeit eines zentralen Venenkatheters oder zur Prävention einer tiefen Venenthrombose sind zulässig. Die therapeutische Anwendung niedermolekularen Heparins ist zulässig.</p> <p>8. Bestehendes Krampfleiden oder Nachweis von Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression oder Meningeosis carcinomatosa.</p> <p>9. Gravierende, nicht beherrschbare medizinische Beeinträchtigung oder aktive Infektion, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würde, die Prüfmedikation einzunehmen.</p> <p>10. Eine der folgenden Erkrankungen oder Zustände innerhalb der letzten 12 Monate vor Einnahme der Prüfmedikation: Myokardinfarkt, schwere/ instabile Angina, Koronararterienbypass/ peripherer Bypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insult oder transiente ischämische Attacke; innerhalb der letzten 6 Monate: tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie.</p> <p>11. Bekannte HIV-Infektion oder AIDS-bedingte Erkrankung.</p> <p>12. Anamnestisch bekannte maligne Erkrankung (außer RCC) mit Ausnahme kurativ behandelte Hauttumoren (außer Melanom), Carcinoma in situ der Zervix oder der Mamma oder andere kurativ behandelte Karzinome ohne Nachweis eines Rezidivs innerhalb der letzten 2 Jahre.</p> <p>13. Demenz oder signifikante Veränderungen der kognitiven Funktionen, die dazu führen, dass der Patient die Patienteninformation nicht ausreichend versteht bzw. nur bedingt einwilligungsfähig ist oder dass er die Anforderungen dieses Prüfplans nur unzureichend erfüllen kann</p> <p>14. Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, oder Männer, die zeugungsfähig sind, und Frauen, die schwanger werden können und während der Behandlung sowie 6 Monate nach Absetzen der Prüfmedikation nicht willens oder in der Lage sind, eine wirksame Methode der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontrazeption zur Verhinderung einer Schwangerschaft anzuwenden. Die Definition einer wirksamen Kontrazeption sollte den lokalen Vorschriften entsprechen und sich nach dem Urteil des leitenden Prüfarztes oder eines beauftragten ärztlichen Mitarbeiters richten.</p> <p>15. Andere schwere akute oder chronische körperliche oder psychische Erkrankungen oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes für die Aufnahme in diese Prüfung nicht geeignet ist.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> Pfizer, Inc. (Sponsor)</p> <p><u>Zentren:</u> 175 Zentren weltweit</p> <p><u>Länder:</u> 22 beteiligte Länder (Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Großbritannien, USA)</p> <p><u>Medizinisches und klinisches Monitoring:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Studienmedikation:</u> Wurde vom Sponsor über die Apotheke des Zentrums, die lokale Vertretung des Sponsors oder über eine beauftragte Apotheke zur Verfügung gestellt</p> <p><u>Laboranalysen:</u> Quintiles Laboratories Ltd (Marietta, Georgia, US), lokale Labore der Zentren bei Bedarf</p> <p><u>Datenmanagement, Datenanalyse, Biostatistik, Medical Writing:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Datenmonitoringkomitee:</u> ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee war zur verblindeten Bewertung der Sicherheitsdaten und von Interimsdaten zur Wirksamkeit eingesetzt. Das Komitee trat an den folgenden Terminen zu folgenden Themen zusammen: 27.04.2009: Review der Sicherheitsdaten 07.08.2009: Review der Sicherheitsdaten 11.12.2009: Review der Sicherheitsdaten 11.06.2010: Review der Sicherheitsdaten und Wirksamkeitsdaten der vorher festgelegten Interimanalyse 16.11.2010: Review der aktualisierten Sicherheitsdaten, der finalen Analyse der Daten zum PFS und Aktualisierung der Interimanalyse der Daten zum OS</p> <p><u>Unabhängiges Bewertungskomitee:</u> ein verblindetes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängiges Bewertungskomitee war zur Bewertung des primären Endpunkts (PFS), als auch der Endpunkte objektive Ansprechrare und Ansprechdauer eingesetzt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform:</u> Axitinib und Sorafenib: Tabletten</p> <p><u>Dosierung, Überblick:</u> <u>Axitinib:</u> Startdosis: Axitinib 5 mg bid Dosiserhöhungen bei guter Verträglichkeit möglich auf: Axitinib 7 mg bid und Axitinib 10 mg bid Dosisreduktionen bei definierten Kriterien: Axitinib 3 mg bid und/ oder Axitinib 1 mg bid und/oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><u>Sorafenib:</u> Startdosis: Sorafenib 400 mg bid Dosisreduktionen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Sorafenib 400 mg 1 x täglich und/ oder Sorafenib 400 mg jeden 2. Tag und /oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><u>Dosierung und Einnahmemodalitäten Details:</u> <u>Axitinib:</u> Patienten, die dem Axitinib-Arm zugeordnet wurden, erhielten eine Anfangsdosis von 2 x täglich 5 mg, die in Form von Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde. Das Prüfpräparat wurde ab Tag 1 der Studie eingenommen. Die Dosen sollten im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen werden. Die Patienten waren anzuweisen, ihr Medikament jeden Tag etwa zur selben Zeit einzunehmen. Außerdem mussten sie instruiert werden, dass sie im Fall von Erbrechen nach Einnahme einer Dosis dies nicht durch eine zusätzliche Dosis „ausgleichen“, sondern die nächste Dosis wie verordnet einnehmen sollen. Eine vergessene Dosis konnte bis zu 3 Stunden vor der nächsten planmäßigen Dosis eingenommen werden, andernfalls war sie auszulassen. Wurde eine Dosis vergessen oder erbrochen, musste dies in den Originaldokumenten und Erhebungsbögen angegeben werden. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht. Bei Patienten, die die Behandlung mit Axitinib über eine Dauer von 2 aufeinander folgenden Wochen tolerierten, ohne dass behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad > 2 auftreten, sollte die Dosis um eine Stufe auf maximal 2 x täglich 10 mg erhöht werden (außer bei einem Blutdruck von > 150/90 mmHg oder bei Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln). Bei Patienten, die eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arzneimittelreaktion CTCAE-Grad > 2 erfuhren, sollte die Dosierung nach den im Prüfplan festgelegten Empfehlungen angepasst werden.</p> <p><u>Sorafenib:</u> Patienten, die dem Sorafenib-Arm zugeordnet wurden, erhielten eine Anfangsdosis von 2 x täglich 400 mg (entsprechend 2 Tabletten zu je 200 mg), die oral ohne Nahrung (mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit) eingenommen wurden. Die Dosen waren möglichst genau im Abstand von 12 Stunden und etwa zur selben Tageszeit einzunehmen. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht. Dosisreduktionen sollten bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen stattfinden.</p> <p><u>Therapiebeginn:</u> Der Therapiebeginn mit der Studienmedikation war innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Variabel, bis zum Eintreten eines Progresses oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p><u>Folgetherapie und Nachbeobachtung:</u> Die Prüfarzte entschieden über die Folgetherapie der Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen. Axitinib oder Sorafenib wurde im Rahmen der Studie nicht als Folgetherapie angeboten. Alle Patienten werden bzgl. Überleben mindestens 3 Jahre nach Randomisierung alle 3 Monate nachbeobachtet.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (OS) - objektive Ansprechrare - Dauer des Ansprechens - Art, Inzidenz, Schwere (gemäß Einstufung entsprechend den CTCAE des NCI, Version 3.0), Zeitpunkt, Schweregrad und Kausalzusammenhang unerwünschter Ereignisse (UE) und pathologischer Laborwerte - PRO: FKSI-DRS, FKSI-15 und EQ-5D <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u> Endpunkte PFS, objektive Ansprechrare, Dauer des Ansprechens: Die Endpunkte PFS, objektive Ansprechrare, Dauer des Ansprechens wurden auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.0 beurteilt. Die Tumorbeurteilung mittels</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RECIST wurde im Rahmen von Einzeltrainings in den Zentren trainiert.</p> <p>Diese Endpunkte wurden sowohl vom Prüfer, als auch vom unabhängigen, verblindeten Bewertungskomitee bewertet.</p> <p>Weiter werden zur Untersuchung und Bewertung dieser Endpunkte folgende Bedingungen im Prüfprotokoll vorgegeben:</p> <p>Die Baseline-Tumoruntersuchungen mussten mit CT/ MRT mindestens für Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt werden. Außerdem musste eine Knochenszintigrafie durchgeführt werden. Die Bilder der Baselineuntersuchung mussten an das zentrale Labor geschickt werden, das für die retrospektive Bestätigung der Krankheitsprogression verantwortlich war. Mit Änderung des Einschlusskriteriums 3 im Rahmen des Prüfprotokoll Amendment 3 vom 10.02.2009 war die Bestätigung des Krankheitsprogresses durch bildgebende Verfahren vor Studieneinschluss nicht mehr zwingend erforderlich. Falls das Intervall zwischen einer der Baseline-Tumoruntersuchungen und der Randomisierung größer als 28 Tage wurde, musste(n) die Baseline-Tumoruntersuchung(en) wiederholt werden. Bei Baseline mussten die Läsionen als Zielläsionen oder Nicht-Zielläsionen eingeteilt werden. Das Therapieansprechen musste bei allen Patienten anhand der RECIST Kriterien Version 1.0 beurteilt werden. Folgeuntersuchungen des Gehirns mittels CT und/ oder MRT konnten nach Einschätzung des Prüfers durchgeführt werden, wenn sie klinisch notwendig waren. CT/ MRT-Untersuchungen der gleichen anatomischen Regionen wie bei Baseline (ausgenommen Gehirn) mussten bei allen Patienten nach 6 und nach 12 Wochen und im Anschluss daran alle 8 Wochen durchgeführt werden. Falls bei Baseline metastatische Läsionen in der Knochenszintigrafie gezeigt wurden, mussten diese mittels konventionellem Röntgen, CT, MRI, Knochenszintigrafie bestätigt werden. Diese Untersuchungen sollten zu den gleichen Zeitpunkten stattfinden wie die CT-/ MRT-Untersuchungen (d. h. nach 6 und 12 Wochen und dann alle 8 Wochen).</p> <p>Ein Therapieansprechen (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen) bedurfte einer Bestätigung durch CT/ MRT und eine Knochenszintigrafie und weitere bildgebende Verfahren (letzteres nur, wenn bei Baseline Knochenläsionen vorhanden waren). Diese Bestätigung musste innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Feststellung des Therapieansprechens erfolgen. Diese Tumoruntersuchungen mussten termingerechtfolgerfolg bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, unabhängig davon, ob der Patient Studienmedikation erhält oder nicht, außer der Patient hatte die Studie dauerhaft abgebrochen. Wenn ein Patient eine neue Behandlung begonnen hatte, sollten die Tumoruntersuchungen vor dem Beginn dieser neuen Therapie wiederholt werden.</p> <p>Alle radiologischen Bilder und Szintigramme mussten der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unabhängigen radiologischen Beurteilung unterzogen werden.</p> <p>Zur Charakterisierung jeder identifizierten Läsion sollte immer die gleiche Methode und Technik angewendet werden wie bei Baseline. Die bildbasierte Auswertung sollte immer der klinischen Untersuchung bei der Beurteilung des Therapieeffekts vorgezogen werden. Die klinische Beurteilung oberflächlicher Läsionen sollte nicht zur Bestimmung der Tumorgöße herangezogen werden. Eine Beurteilung des Tumors mittels Positronenemissionstomografie oder Ultraschall konnte CT oder MRT nicht ersetzen. Im Falle neu auftretender Pleuraergüsse oder von Aszites oder Verschlechterung eines bestehenden Pleuraergusses oder Aszites und bei ausreichender Größe, sollte - außer bei Vorliegen einer begründeten Kontraindikation - eine Pleurapunktion oder eine Punktion des Aszites erfolgen, um eine Probe zur zytologischen Untersuchung zu gewinnen und festzustellen, ob es sich hierbei um eine maligne Flüssigkeitsansammlung handelte oder nicht. Sofern in der Probe keine malignen Zellen gefunden wurden (definiert als nicht-positiv für maligne Zellen einschließlich "negative", "atypisch" oder "nicht-bestimmbar"), sollte die neue oder vergrößerte Flüssigkeitsansammlung alleine nicht als Anhaltspunkt für eine progressive Erkrankung angesehen werden. Sofern der zytologische Befund positiv war (einschließlich „positiv“ oder „maligne“), wurde dies als progressive Erkrankung angesehen.</p> <p>Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Das OS ist definiert als Zeit seit der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache</p> <p>Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung standardisierter CRF Formulare für UE - Verwendung standardisierter Bögen zur Erfassung SUE - Verwendung der CTCAE Version 3.0, wenn zutreffend - Training der Prüfer im Rahmen von Einzelterminen vor Ort - Ausführliche Anleitung im Prüfprotokoll zu Definition, Berichten von UE und SUE <p>Endpunkt PRO: Verwendung validierter Fragebögen (FKSI-DRS, FKSI-15, EQ-5D)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine. Die Analyse der Endpunkte PRO wurde im Rahmen des Prüfprotokoll Amendments 4 (vom 16.11.2009) vor Studienbeginn ergänzt (Art der Ergänzung: Hinzufügen einer Analyse zur Zeit bis zur Verschlechterung)
7	Fallzahl	

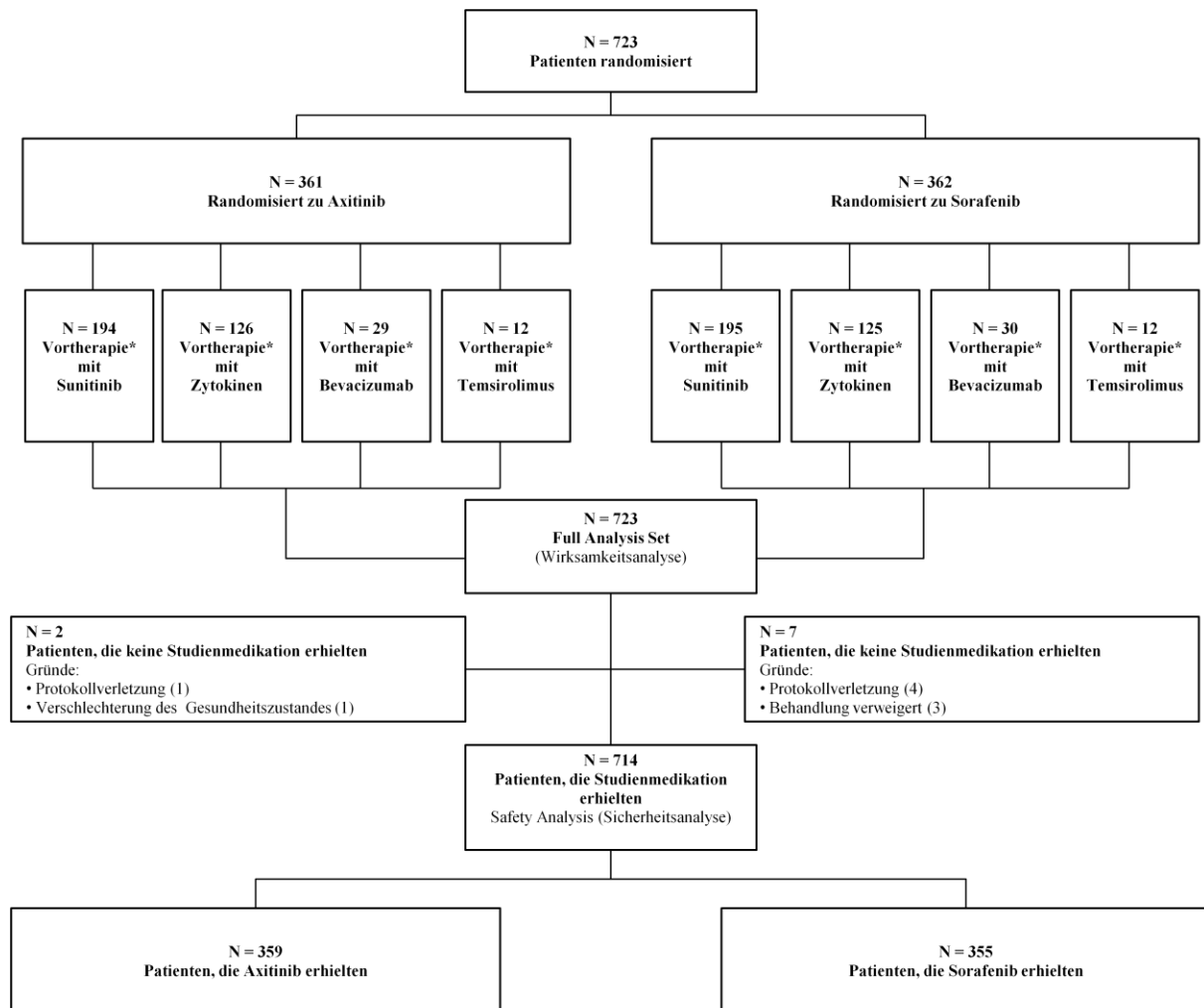
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung der Studie basierte auf den konfirmativen Nachweis eines Unterschieds im PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die ursprüngliche Fallzahlschätzung wurde für den Sorafenib-Arm ein medianes PFS von 5 Monate und für den Axitinib-Arm ein medianes PFS von 7 Monaten angenommen. Bei Verwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests mit Signifikanzniveau 2,5 % und einer Power von 90 %, ergab sich initial eine benötigte Fallzahl von 409 Patienten mit Progression oder Tod, welche nach Berücksichtigung von Studienabbrechern (ohne Verschlechterung im Tumorstatus) zu einer angestrebten Fallzahl von 650 Patienten führte.</p> <p>Des Weiteren wurden Fallzahlüberlegungen für den sekundären Endpunkt OS angestellt. Diese ergaben eine benötigte Fallzahl von 417 Todesfällen für den Nachweis unterschiedlicher Überlebensraten in den beiden Behandlungsgruppen. Hierfür zugrundegelegt wurde ein einseitiger Log-Rank-Test mit Signifikanzniveau 2,5 % und einer 80 % Power.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Darüber hinaus sah die statistische Studienplanung eine Zwischenauswertung vor mit dem Ziel die Sicherheit der Studienbehandlungen zu beurteilen, die Studie ggfs. wegen Aussichtslosigkeit abubrechen und die Fallzahl anzupassen.</p> <p>Um die Integrität der Studie und insbesondere das Gesamtniveau des Fehlers 1. Art zu erhalten, wurden für die Zwischen- und Endauswertung nominale Signifikanzschranken anhand einer Lan-DeMets-Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel festgelegt.</p> <p>Darauf basierend war die Zwischenauswertung nach der Beobachtung von 204 Patienten mit Progression oder Tod geplant; für den Studienabbruch wegen Aussichtslosigkeit wurde ein nominales Signifikanzniveau von 22,93 % angesetzt. Das nominale Signifikanzniveau für die Endauswertung des PFS betrug 2,45 %.</p> <p>Die Ergebnisse der Zwischenauswertung wurden von einem von der Studiendurchführung unabhängigen Datenmonitoringkomitee begutachtet.</p> <p>Nach der Zwischenauswertung wurde die Anzahl der benötigten Patienten mit Progression und Tod auf 423 erhöht, um so auszugleichen, dass die durchgeführte Zwischenauswertung tatsächlich auf 289 verstorbenen oder progredienten Patienten beruhte.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis entweder einer Therapie mit Axitinib oder Sorafenib zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG PS bei Studienbeginn. Dabei wurden folgende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Strata bezüglich der Vorbehandlung berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> - Erstlinientherapie mit Zytokinen - Erstlinientherapie mit Sunitinib - Erstlinientherapie mit Bevacizumab + INF-alpha - Erstlinientherapie mit Temsirolimus
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte für alle Zentren zentral mittels Interaktiven Voice Response Systems (IVRS). Jedem Patienten wurde bei Einschluss in die Studie eine eindeutige Identifikationsnummer zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte mittels IVRS.
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?	Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. a) Die Patienten waren nicht verblindet b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten waren nicht verblindet c) Eine verblindete Auswertung der radiologischen Bilder erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungskomitee für den primären Endpunkt (PFS) und folgende sekundäre Endpunkte: objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Die statistische Inferenz erfolgte mit Hilfe von stratifizierten, einseitigen Log-Rank-Tests und der Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven. Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem Analyseplan spezifiziert, welcher vor Durchführung der Zwischenauswertung erstellt wurde. Analysen zu Basisdaten und Wirksamkeit wurden auf einem Full Analysis Set (FAS), der Gesamtheit aller randomisierten Patienten, gemäß ihrer Randomisierung durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgte auf einem Safety Analysis Set (SA), welches alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Die für die Analyse verwendete Zuordnung der Patienten zur Behandlungsgruppe erfolgte hierbei nach tatsächlich erhaltener Therapie.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die geplanten Analysen umfassen insbesondere auch separate Analysen nach Erstlinientherapien. Vergleiche von Wirksamkeitsunterschieden zwischen den Erstlinientherapie-Strata waren jedoch nicht Teil der Studienfragestellung und dementsprechend auch nicht bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt.
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 Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) + c) Randomisierte Patienten - Axitinib: 361 Patienten - Sorafenib: 362 Patienten b) Behandelte Patienten - Axitinib: 359 Patienten - Sorafenib: 355 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle randomisierten Patienten wurden dem Full-Analysis-Set (Population für die Wirksamkeitsanalyse) zugeordnet. Kein randomisierter Patient wurde von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Aus der Population zur Analyse der Sicherheitsdaten wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nicht mindestens 1 x die Studienmedikation erhielten. In der Axitinib-Gruppe waren dies insgesamt 2 Patienten, je 1 Patient wegen Protokollverletzung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands. In der Sorafenib-Gruppe waren dies insgesamt 7 Patienten, 4 Patienten wegen Protokollverletzung und 3 Patienten wegen Verweigerung der Behandlung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 15.09.2008 Letzter Patient randomisiert: 23.07.2010 Letzter Patient, letzte Visite: 02/2016 Die Nachbeobachtungsphase der Studie zum OS war für die Patienten für mindestens 3 Jahre geplant und zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, CRF: Case Report Form, CT: Computertomografie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, FAS: Full Analysis Set, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms, IFN: Interferon, IVRS: Interaktives Voice Response System, MRT: Magnetresonanztomografie, NCI: National Cancer Institute, ONG: obere Normgrenze, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, PRO: Patient-Reported Outcomes, RCC: Renal Cell Cancer, SA: Safety Analysis Set, SAP:		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	statistischer Analyseplan, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

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



* Basis der Stratifizierung nach Vortherapie waren die IVRS Daten

Abbildung 4-137: Flow-Chart für die Studie AXIS

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A4061051/2L (Studienteil, der Zweitlinienpatienten betrachtet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Behandlung mit Axitinib und unter Behandlung mit Sorafenib, die nach Versagen einer vorausgegangenen systemischen Erstlinientherapie mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe eingeleitet wurde: Sunitinib, Zytokine oder beides.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten in beiden Gruppen; - Vergleich der objektiven Ansprechrate der Patienten in beiden Gruppen; - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axitinib; - Untersuchung der Ansprechdauer bei den Patienten beider Gruppen; - Vergleich der nierenspezifischen Symptome und des Gesundheitszustands der Patienten in beiden Gruppen, bestimmt mit FKSI-DRS, FKSI-15 und EQ-5D-Selbstbeurteilungsfragebogen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III- Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Axitinib: Sorafenib).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Vorbehandlung (Sunitinib oder Zytokin(e)).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 und 2:</u> erfolgten vor Studienbeginn.</p> <p><u>Amendment 3 vom 23.11.2009, gültig für alle Zentren:</u> Ausweitung auf Länder ausserhalb Asiens Erweiterung von Zweitlinienbehandlung auf Erst- und Zweitlinienbehandlung, damit verbunden ist eine Erhöhung der Fallzahl von etwa 200 Patienten auf etwa 447 Patienten Änderung der statistischen Auswertung von deskriptiven Analysen in induktive Analysen, Ergänzung einer Interimanalyse Ergänzung der TTD-Analysen für die PRO</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 4 vom 22.06.2010, gültig für alle Zentren:</u> Die Analysen sollen getrennt für den Erstlinienteil und den Zweitlinienteil durchgeführt werden. Die in Amendment 3 ergänzten induktiven Analysen werden für den Zweitlinienteil der Studie zurückgenommen.</p> <p><u>Amendment 5 vom 17.08.2010, gültig nur in Bulgarien:</u> Ergänzungen zur Kontrazeption</p> <p><u>Amendment 6 vom 18.12.2012 (nach Erstellung des finalen CSR), gültig für alle Zentren:</u> Anpassungen bei dem Umgang mit unerwünschten Ereignissen (UE) Änderung des Beobachtungsplanes dahingehend, dass die meisten Tests gemäß den üblichen Behandlungsstandards oder nach Entscheidung des Prüfarztes durchgeführt werden können.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasiertes RCC mit klarzelliger Komponente. 2. Nachweis einer eindimensional messbaren Krankheit anhand RECIST. Knochenläsionen, Aszites, Peritonealkarzinomatose oder miliare Läsionen, Pleura- oder Perikardergüsse, Lymphangitis der Haut oder der Lunge, zystische Läsionen oder bestrahlte Läsionen gelten nicht als messbar. 3. Versagen einer vorausgegangenen systemischen Erstlinientherapie (beinhaltet Sunitinib, Zytokin(e) oder beides) des metastasierten RCC (Krankheitsprogression nach RECIST, Version 1.0). 4. Dürfen eine adjuvante Therapie mit Interferon (IFN) und/ oder Interleukin (IL) erhalten haben, falls das Wiederauftreten > 6 Monate nach der letzten Dosis der adjuvanten Therapie aufgetreten ist. 5. Ausreichende Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien: absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 1500 Zellen/mm³; Thrombozyten ≥ 75.000 Zellen/mm³; Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x obere Normgrenze (ONG), bei Vorliegen von Lebermetastasen AST und ALT ≤ 5 x ONG; Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ONG; Serumkreatinin $\leq 1,5$ x ONG oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min; Proteingehalt im Urin < 2+ mittels Urinteststreifen. Bei einem Teststreifenenergebnis von $\geq 2+$ kann eine Bestimmung aus 24-Stunden-Sammelurin erfolgen; der Patient darf nur in die Prüfung aufgenommen werden, wenn der Proteingehalt im Urin < 2 g/24 Stunden beträgt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Männer oder Frauen, Alter ≥ 18 Jahre.</p> <p>7. ECOG-PS von 0 oder 1.</p> <p>8. Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen.</p> <p>9. Der Abstand zu einer vorausgegangenen systemischen Therapie, Strahlentherapie oder Operation muss mindestens 2 Wochen betragen und alle behandlungsbedingten Toxizitäten müssen auf Grad ≤ 1 (nach NCI CTCAE, Version 3.0) oder auf das Niveau vor Behandlungsbeginn, mit Ausnahme einer Alopezie oder Hypothyreose, abgeklungen sein.</p> <p>10. Kein Hinweis auf eine bestehende, unkontrollierte Hypertonie, dokumentiert durch zwei Baseline-Blutdruckmessungen, die im Abstand von mindestens 1 Stunde vorgenommen wurden. Die systolischen Baseline-Blutdruckwerte müssen ≤ 140 mmHg, die diastolischen ≤ 90 mmHg betragen. Patienten, bei denen die Hypertension mit blutdrucksenkenden Medikamenten eingestellt wird, sind auch für die Studie geeignet.</p> <p>11. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Behandlung einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest aufweisen.</p> <p>12. Persönlich unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung des Patienten (oder eines gesetzlichen Vertreters) zu allen Aspekten der klinischen Prüfung bevor deren Beginn.</p> <p>13. Bereitschaft und Fähigkeit die geplanten Visiten, Behandlungspläne (inklusive Bereitschaft gemäß Randomisierung Axitinib oder Sorafenib einzunehmen), Labortests und andere Studienmaßnahmen, einschließlich Ausfüllen der Patientenfragebögen (Fragebögen FKSI-DRS, FKSI-15 und EQ-5D), zu befolgen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mehr als eine vorausgegangene systemische Erstlinientherapie für die Behandlung des metastasierten RCC. 2. Behandlung mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie < 6 Wochen vor Beginn des Screenings 3. Größerer chirurgischer Eingriff < 4 Wochen oder Strahlentherapie < 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Eine vorausgegangene palliative Strahlentherapie von Metastase(n) war erlaubt, sofern mindestens eine messbare, noch nicht bestrahlte Läsion vorliegt. 4. Gastrointestinale Störungen, darunter: Unfähigkeit Medikamente oral einzunehmen; Bedarf für intravenöse Ernährung; vorangegangene operative Eingriffe, die die Absorption betreffen inklusive totaler gastraler Resektion; Behandlung einer aktiven peptischen Ulkuserkrankung in den vergangenen 6 Monaten; aktive

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gastrointestinale Blutungen, die nicht mit dem Krebs zusammenhängen und sich in Form von Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten manifestierten und ohne Anzeichen einer endoskopisch oder koloskopisch dokumentierten Rückbildung; Malabsorptionssyndrome.</p> <p>5. Aktuelle Verwendung oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten, die für ihre potente Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5 Inhibition bekannt sind (z. B. Grapefruit-Saft, Verapamil, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Lopinavir, Atazanavir, Amprenavir, Fosamprenavir und Delavirdin).</p> <p>6. Aktuelle Verwendung oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten, die für ihre potente Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5 Induktion bekannt sind (z.B. Carbamazepin, Dexamethason, Felbamat, Omeprazol, Phenobarbital, Phenytoin, Amobarbital, Nevirapin, Primidon, Rifabutin, Rifampin und Johanniskraut).</p> <p>7. Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten. Niedrig dosierte Antikoagulantien für den Erhalt der Durchgängigkeit eines zentralen Venenkatheters oder zur Prävention einer tiefen Venenthrombose sind zulässig.</p> <p>8. Bestehendes Krampfleiden oder Nachweis von Gehirnetastasen, Rückenmarkskompression oder Meningeosis carcinomatosa.</p> <p>9. Eine ernstzunehmende, nicht beherrschbare medizinische Erkrankung oder aktive Infektion, welche die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würde, die Prüfmedikation einzunehmen.</p> <p>10. Wenn eine der folgenden Erkrankungen oder Zustände innerhalb der letzten 12 Monate vor der Administration der Studienmedikation auftreten sollte: Myokardinfarkt, schwere/ instabile Angina, Koronararterienbypass/ peripherer Bypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insult oder transiente ischämische Attacke; innerhalb der letzten 6 Monate: tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie.</p> <p>11. Bekannte HIV-Erkrankung oder erworbene Immundefizienzsyndrom-verbundene Krankheit.</p> <p>12. Anamnestisch bekannte maligne Erkrankung (abgesehen von RCC), außer kurativ behandelte Hauttumore (abgesehen vom Melanom), Carcinoma in situ der Zervix oder der Mamma oder andere kurativ behandelte Karzinome ohne Nachweis eines Rezidivs innerhalb der letzten 2 Jahre.</p> <p>13. Demenz oder signifikanter mentaler Status, wodurch der Patient die Patienteninformation nicht ausreichend versteht bzw. nur bedingt einwilligungsfähig ist oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dass er dadurch die Anforderungen dieses Prüfplans nur unzureichend erfüllen kann.</p> <p>14. Frauen, die schwanger oder in der Stillzeit sind oder Männer, die zeugungsfähig sind und Frauen, die schwanger werden können und während der Behandlung sowie 6 Monate nach Absetzen der Prüfmedikation nicht willens oder in der Lage sind, eine wirksame Methode der Kontrazeption zur Verhinderung einer Schwangerschaft anzuwenden. Die Definition einer effektiven Verhütung sollte mit den lokalen Vorschriften übereinstimmen und auf der Beurteilung des leitenden Prüfarztes oder eines beauftragten ärztlichen Mitarbeiters basieren.</p> <p>15. Andere schwere akute/ chronische körperliche oder psychische Zustände oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer laut Einschätzung des Prüfarztes die Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet sind.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> Pfizer, Inc. (Sponsor)</p> <p><u>Zentren:</u> 30 verschiedene Zentren in China, Indien, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Ukraine und USA</p> <p><u>Medizinisches und klinisches Monitoring:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Studienmedikation:</u> Axitinib wurde vom Sponsor zur Verfügung gestellt, Sorafenib wurde vor Ort bezogen.</p> <p><u>Laboranalysen:</u> durchgeführt von Quintiles (Durham, North Carolina, US), es wurden für jede Region dieser Studie regionale Quintiles Labore verwendet. Für die Axitinib-Konzentrationen wurden Plasmaproben in den Charles River Laboratories Preclinical Services, Montreal (Sennerville, Quebec, Canada) und die Genotypisierungsproben wurden in den Shanghai Bio Laboratories (Shanghai, China) analysiert.</p> <p><u>Datenmanagement, Datenanalyse, Biostatistik, Medical Writing:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Datenmonitoringkomitee:</u> ein unabhängiges Drittparteien Datenmonitoringkomitee (DMC) überwachte periodisch die Sicherheit der Patienten. Das DMC sollte basierend auf fortlaufenden Reviews bestimmen, ob die Studie hätte beendet werden sollen.</p> <p><u>Unabhängiges Bewertungskomitee:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Radiografische Bilder wurden durch ein <u>unabhängiges Bewertungskomitee</u> (Independent Review Committee, IRC) evaluiert, um den Tumorstatus zu beurteilen und um das Ansprechen und die Krankheitsprogression zu bestätigen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform:</u> Axitinib und Sorafenib: Tabletten</p> <p><u>Dosierung, Überblick:</u></p> <p><u>Axitinib:</u> Startdosis: Axitinib 5 mg bid, oral mit der Mahlzeit Dosiserhöhungen bei guter Verträglichkeit möglich auf: Axitinib 7 mg bid und Axitinib 10 mg bid Dosisreduktionen bei definierten Kriterien: Axitinib 3 mg bid und/ oder Axitinib 1 mg bid und/ oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><u>Sorafenib:</u> Startdosis: Sorafenib 400 mg bid, oral ohne Mahlzeit (mindestens 1 Stunde davor oder 2 Stunden nach dem Essen) Dosisreduktionen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Sorafenib 400 mg qd oder Sorafenib 400 mg qod und/ oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><u>Dosierung und Einnahmemodalitäten Details:</u></p> <p><u>Axitinib:</u> Patienten, die dem Axitinib-Arm zugeordnet wurden, begannen mit der Einnahme am ersten Tag der Studie mit einer Anfangsdosis von 5 mg 2 x täglich. Der Abstand zweier Dosen sollte ca. 12 Stunden betragen. Die Patienten waren anzuweisen, ihr Medikament jeden Tag etwa zur selben Zeit einzunehmen. Außerdem mussten sie instruiert werden, dass sie im Fall von Erbrechen nach Einnahme einer Dosis dies nicht durch eine zusätzliche Dosis „ausgleichen“, sondern die nächste Dosis wie verordnet einnehmen sollen. Falls eine Dosis vergessen wurde, konnte sie noch bis 3 Stunden nachträglich eingenommen werden, andernfalls war sie auszulassen. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht.</p> <p><u>Sorafenib:</u> Patienten aus dem Sorafenib-Arm begannen mit einer Dosis von 400 mg (2 x 200 mg Tabletten) 2 x täglich. Diese sollten möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden und mit einem Abstand von 12 Stunden. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht.</p> <p><u>Therapiebeginn:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Therapiebeginn mit der Studienmedikation war innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Variabel, bis zum Eintreten eines Progresses oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (OS) - objektive Ansprechrage - Sicherheit und Verträglichkeit von Axitinib - Ansprechdauer bei den Patienten beider Gruppen - nierenspezifische Symptome - Gesundheitszustand der Patienten in beiden Gruppen <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u> Endpunkte PFS, objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens: Die Endpunkte PFS, objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens wurden auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.0 beurteilt. Bei allen Patienten wurden Tumorbeurteilungen zunächst 2 x alle 6 Wochen nach Randomisierung und danach alle 12 Wochen durchgeführt, um das PFS zu bestimmen. Als Baseline-Tumoruntersuchungen mussten CT/ MRI mindestens für Brust, Abdomen und Becken und ein Knochenscan durchgeführt werden. Dabei wurde der CT/ MRI für alle Patienten ebenfalls zunächst 2 x alle 6 Wochen nach Randomisierung und danach alle 12 Wochen durchgeführt. Falls das Intervall zwischen einer der Baseline-Tumoruntersuchungen und der Randomisierung größer als 28 Tage wurde, musste(n) die Baseline-Tumoruntersuchung(en) wiederholt werden. Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Das OS ist definiert als Zeit seit der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung standardisierter CRF-Formulare für UE - Verwendung der CTCAE, Version 3.0 - Nierenspezifische Symptome und der Gesundheitsstatus wurden mittels FKSI-DRS, FKSI-15 und EQ-5D gemessen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine berichtet
7		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie A4061051 wurde nicht konzipiert, um Hypothesen zu testen. Der primäre Endpunkt ist die Schätzung des PFS bei asiatischen Patienten. Es sollten 200 Patienten eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die statistische Studienplanung sah keine Zwischenanalyse für die Studie vor. Die finale Analyse wird nach der Datenbanksperre durchgeführt. Zudem untersucht ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee periodisch die Sicherheit der Patienten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem 2:1-Verhältnis entweder einer Therapie mit Axitinib oder Sorafenib zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Art der vorausgegangenen Erstlinientherapie (Sunitinib oder Zytokine) und nach dem ECOG-PS (0 vs. 1).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte für alle Zentren zentral mittels Interaktiven Voice Response Systems (IVRS). Jedem Patienten wurde bei Einschluss in die Studie eine eindeutige Identifikationsnummer zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte mittels IVRS.
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?	Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. a) Die Patienten waren nicht verblindet b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) Eine verblindete Auswertung der radiologischen Bilder erfolgte durch ein IRC für den primären Endpunkt (PFS).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Inferenz erfolgte mit Hilfe von stratifizierten, einseitigen Log-Rank-Tests und der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darstellung von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Das Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um die potenziellen Einflüsse der Stratifikationsfaktoren auf das primäre PFS zu untersuchen.</p> <p>Um die objektiven Ansprechraten beider Behandlungsarme zu vergleichen, wurde ein einseitiger Pearson χ^2-Test für die unstratifizierten Analysen und der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test für die stratifizierten Analysen verwendet.</p> <p>Dieser Studienteil wurde nicht konzipiert, um eine spezifische statistische Hypothese für einen bestimmten Unterschied im PFS beider Behandlungen zu testen.</p> <p>Analysen zu allen Patientencharakteristika und Wirksamkeitsendpunkten wurden auf einem Full Analysis Set (FAS), der Gesamtheit aller randomisierten Patienten, gemäß ihrer Randomisierung durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgte auf einem Safety Analysis Set (SA), welches alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Die für die Analyse verwendete Zuordnung der Patienten zur Behandlungsgruppe erfolgte hierbei nach tatsächlich erhaltener Therapie.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die geplanten Analysen umfassen insbesondere auch separate Analysen nach Erstlinientherapien. Vergleiche von Wirksamkeitsunterschieden zwischen den Erstlinientherapie-Strata waren jedoch nicht Teil der Studienfragestellung und dementsprechend auch nicht bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt.
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 Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) + c) Randomisierte Patienten - Axitinib: 135 Patienten - Sorafenib: 69 Patienten b) Behandelte Patienten - Axitinib: 135 Patienten - Sorafenib: 69 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 24.08.2009 Letzter Patient randomisiert: 07.03.2011 Cut-off-Datum für Endauswertung: 31.10.2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Letzter Patient, letzte Visite: noch nicht erreicht, Studie läuft noch</p> <p>Jeder Patient wird für mindestens 3 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten alle 3 Monate auf sein Überleben überprüft.</p> <p>Geplantes Studienende: Februar 2017</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es werden jedoch keine Teilnehmer mehr rekrutiert.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase, ANZ: absolute Neutrophilenzahl, AST: Aspartat-Aminotransferase, bid: 2 x täglich, CRF: Case Report Form, CSR: Clinical Study Report, CT: Computertomografie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DMC: Datenmonitoringkomitee, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, FAS: Full Analysis Set, FKSI-15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms, IFN: Interferon, IL: Interleukin, IRC: Independent Review Committee, IVRS: Interaktives Voice Response System, MRT: Magnetresonanztomografie, NCI: National Cancer Institute, ONG: obere Normgrenze, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, PRO: Patient-Reported Outcomes, qd: 1 x täglich, qod: jeden 2. Tag, RCC: Renal Cell Cancer, SA: Safety Analysis Set, TTD: Zeit bis zur Verschlechterung, UE: unerwünschtes Ereignis

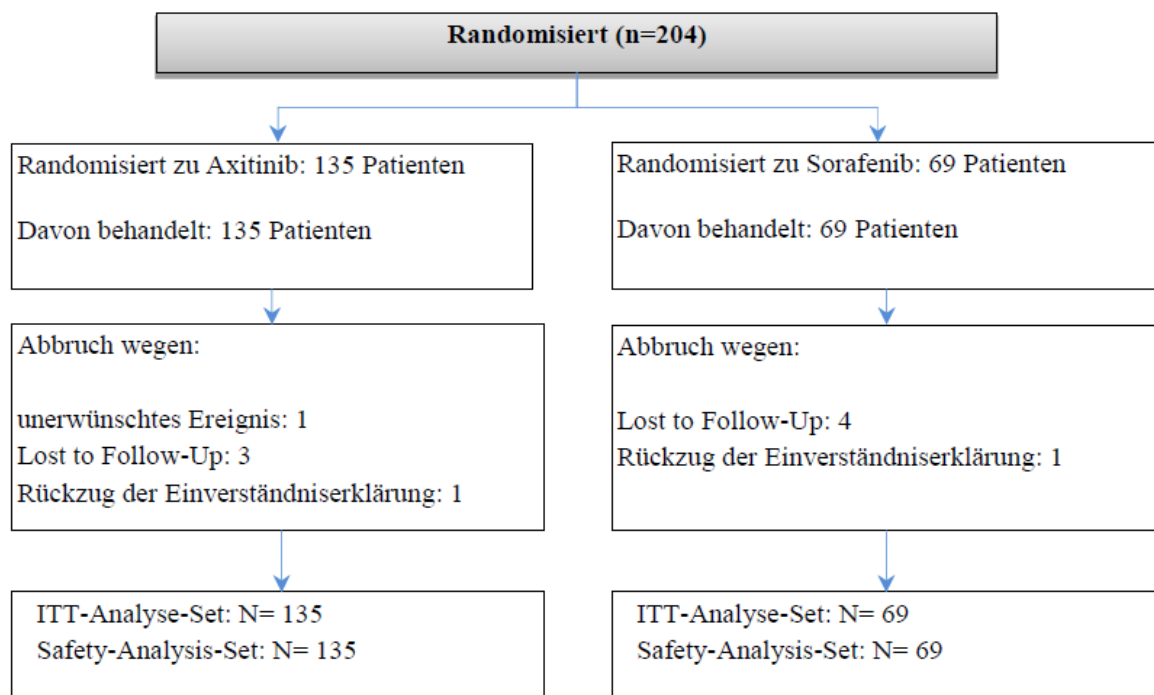


Abbildung 4-138: Flow-Chart für die Studie A4061051/2L

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CheckMate 025

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Behandlung mit Nivolumab und unter Behandlung mit Everolimus, nach Versagen einer oder zwei vorausgegangener anti-VEGF Therapien.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten in beiden Gruppen - Vergleich der objektiven Ansprechrate der Patienten in beiden Gruppen - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, zweiarmige randomisierte, offene, multizentrische Phase-III- Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Nivolumab: Everolimus).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Region, MSKCC-Risikogruppe und Anzahl vorangegangener anti-angiogener Therapien</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1-6 erfolgten vor Studienbeginn</p> <p>Amendment 7: keine relevanten Änderungen</p> <p>Amendment 8: liegt nicht vor</p> <p>Amendment 9: Erhebung des EQ-5D auch während der Follow-up-Periode, Klärung/ Update von Analysepopulationen, Endpunkten, Methoden für sekundäre Endpunkte</p> <p>Amendment 10 und 11: liegen nicht vor</p> <p>Amendment 12: Reihenfolge der sekundären Zielkriterien geändert (ORR vor PFS), Update der PFS-Definition (Prüfarztbeurteilung nach RECIST 1.1 und klinische Progression hinzugenommen)</p> <p>Amendment 13: keine relevanten Änderungen</p> <p>Amendment 14: es können zusätzliche OS-Daten erhoben werden</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen der Einverständniserklärung 2. Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) 3. Histologisch nachgewiesenes fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC mit klarzelliger Komponente. 4. Messbare Erkrankung (nach RECIST Version 1.1) 5. Ein oder zwei vorangegangene anti-VEGF-Therapien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Karnofsky-Index ≥ 70 % 7. Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Studie 8. Vorliegen einer Gewebeprobe des Tumors vor Randomisierung 9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Behandlungsbeginn einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. 10. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen eine sichere Methode der Kontrazeption anwenden. Frauen dürfen nicht stillen. 11. Serum-Kreatinin $\leq 1,5$ x OGN oder CrCl ≥ 40 ml/min (Berechnung mittels der Cockcroft-Gault-Formel) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mehr als 3 vorangegangene systemische Therapien gegen RCC 2. Metastasen am zentralen Nervensystem 3. Vorangegangene Therapie mit einem mTOR-Inhibitor 4. Bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung mit Ausnahme von Vitiligo, Diabetes, autoimmunbedingter Schilddrüsenunterfunktion die ausschließlich der Hormonersatztherapie bedarf, Psoriasis die keiner systemischen Therapie bedarf. 5. Erkrankung, die eine Behandlung mit Glucokortikoiden nötig macht (> 10mg Prednisonäquivalent/Tag) 6. Unkontrollierte Nebennierenrindeninsuffizienz 7. Aktive, chronische Lebererkrankung 8. Andere maligne Erkrankung innerhalb von 3 Jahren vor Studienteilnahme mit Ausnahme von lokal behandelbaren Erkrankungen, die offensichtlich geheilt sind. 9. HIV-Infektion 10. Infektion mit Hepatitis B oder C 11. Jedweder anderer medizinischer Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes eine Gefährdung der Studienteilnahme, die Einnahme der Studienmedikation erschwert oder die Interpretation der Daten zur Sicherheit erschwert. 12. Vorangegangene Behandlung mit Anti-Programmed Death-Ligand (PD)-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137 oder zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-(CTLA)-4-Antikörper oder mit jedem anderen Antikörper oder Arzneimittel, die spezifisch T-Zellen-Co-Stimulation oder Checkpoint Pathways angreifen. 13. Größerer chirurgischer Eingriff < 4 Wochen oder kleinerer chirurgischer Eingriff < 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. 14. Antikancerogene Behandlung oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation (28 Tage bei Bevacizumab)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Präsenz von Toxizitäten (mit Ausnahme von Alopezie) einer vorangegangenen antikanzerogenen Behandlung, die nicht vollständig oder bis zum CTCAE-Grad 1 zurückgegangen sind</p> <p>16. Gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten oder Stoffen, die bekanntermaßen moderate oder starke CYP3A4-Hemmer oder starke CYP3A4-Aktivatoren sind</p> <p>17. Absorptionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden/ Operationen</p> <p>18. Folgende Laborparameter 14 Tage vor Randomisierung führen zum Ausschluss: Leukozytenzahl (WBC) < 2000 Zellen/μl; Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/μl; Thrombozyten < 100×10^3 Zellen/μl; Hämoglobin < 9,0 g/dl; AST und ALT > 3 \times obere Normgrenze (OGN), Gesamtbilirubin > 1,5 \times OGN, Serumcholesterol (nüchtern) > 300 mg/dl oder > 7,75 mmol/l, Triglyzeride (nüchtern) > 2,5 \times OGN</p> <p>19. Hypersensitivität auf monoklonale Antikörper</p> <p>20. Häftlinge</p> <p>21. Personen, die sich zur Behandlung einer psychischen oder physischen Erkrankung in verpflichtender geschlossener Unterbringung befinden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 24 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nivolumab-Arm: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 2 Wochen, Dosisanpassung nicht möglich Everolimus-Arm: Everolimus 10 mg oral täglich, Dosisanpassung war für Everolimus nach einem festgelegten Schema erlaubt Behandlung nach Krankheitsprogression war für Nivolumab und Everolimus bei vorhandenem klinischem Nutzen und guter Verträglichkeit möglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS) - Objektive Ansprechrates - Dauer des Ansprechens - Unerwünschte Ereignisse (UE, Schweregrad nach CTCAE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 4.0) - PRO: FKSI-DRS und EQ-5D - Zusammenhang zwischen OS und Expression von PD-L1 des Tumors
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokoll Amendment 12: Reihenfolge der sekundären Zielkriterien geändert (ORR vor PFS), Update der PFS-Definition (Prüfarztbeurteilung nach RECIST 1.1 und klinische Progression hinzugenommen)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung basierte auf dem Endpunkt OS. Angenommen wurde ein HR von 0,76. Dies entspricht einem Anstieg von 32 % des medianen OS, bei der Annahme eines medianen OS von 14,8 Monaten unter Everolimus und 19,5 Monaten unter Nivolumab. Um mit 90 % Power ein HR von 0,76 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu entdecken, erforderte die Studie mindestens 569 Todesfälle, eine Interimanalyse ist nach 398 Todesfällen (70 % der für die finale Analyse erforderlichen OS-Ereignisse) geplant. Die Abbruchgrenzen für die Interimanalyse und die finale Analyse basieren auf der Zahl der Todesfälle unter Anwendung der O'Brien und Fleming- α -spending-Funktion.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse nach 398 Todesfällen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	1:1 Randomisierung mittels Interaktiven Voice Response Systems (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Region, MSKCC-Risikogruppe und Anzahl vorangegangener anti-angiogener Therapien
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Inferenz erfolgte mit Hilfe von stratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Tests und der Darstellung von Kaplan-Meier Kurven.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für folgende Subgruppen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig) - Anzahl vorangegangener anti-angiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) - Region (USA/ Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) - Altersgruppe 1 (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) - Altersgruppe 2 (< 65, ≥ 65) - Geschlecht (männlich und weiblich) - Ethnie (weiß, schwarz/ afroamerikanisch, asiatisch und andere) - Raucherstatus (ja, nein/ unbekannt) - Karnofsky-Index (90 %-100 %, < 90 %) - Zytokin-Vorbehandlung (ja/ nein) - Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischem Regime (< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr) - Heng-Kriterien (niedrig vs. mittel vs. hoch)
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	a) 821 Patienten b) 803 Patienten, davon 406 in dem Behandlungsarm mit Nivolumab und 397 im Behandlungsarm mit Everolimus c) 821 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme von 10/2012 bis 3/2014. Data-Cut für primären Endpunkt: 6/2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, CrCl: Creatinine Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms, HR: Hazard Ratio, IVRS: Interaktives Voice Response System, MSKCC Score: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score, mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin, ONG: obere Normgrenze, OS: Gesamtüberleben, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, PFS: progressionsfreies Überleben, RCC: Renal Cell Cancer, UE: unerwünschtes Ereignis, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, WBC: White Blood Cell</p>		

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

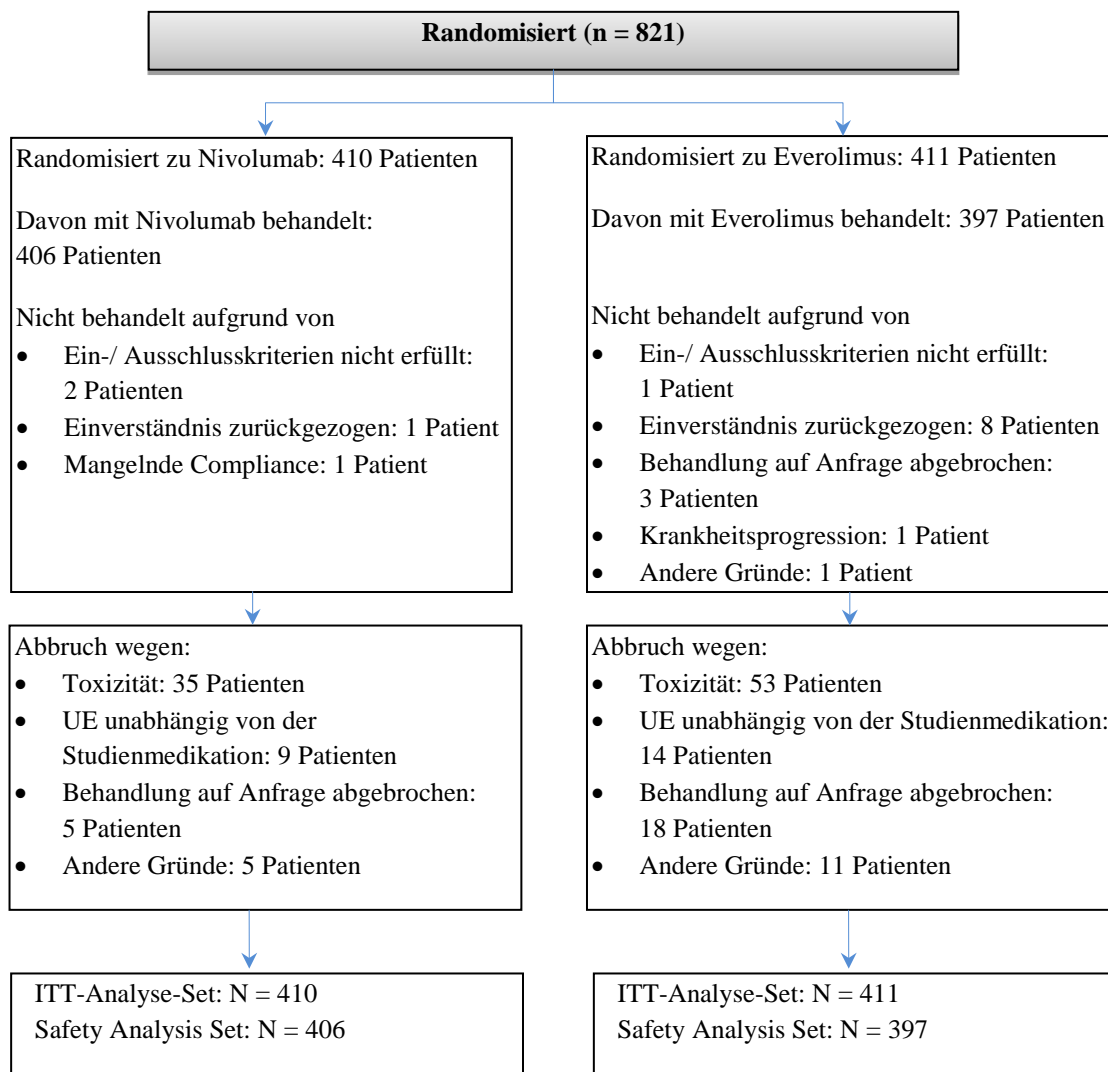


Abbildung 4-139: Flow-Chart für die Studie CheckMate 025

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AXIS

Studie: AXIS (A4061032)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht AXIS (A4061032)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Das insbesondere durch die fehlende Verblindung und die variierenden Beobachtungsdauern vorhandene Verzerrungspotenzial wird durch eine verblindete Erhebung ausgewählt

Endpunkte, geplante Sensitivitätsanalysen und Analysemethodik (Berücksichtigung von Zensierungen) teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotenzial ist somit endpunktspezifisch zu betrachten. Von einer relevanten Verzerrung aller Studienergebnisse ist nicht auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt die fehlende Verblindung nicht zu einer relevanten

Verzerrung, da dieser unabhängig ist von subjektiven Einflüssen.

Endpunkt: Progressionfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindete Beurteilung des Tumorstatus durch unabhängige Gutachter.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der verblindeten Beurteilung des PFS wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Endpunkt: Symptomatik (EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: Symptomatik (FKSI-DRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie AXIS werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

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

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

Die Analyse der Verträglichkeit wurde adäquat auf dem Safety Analysis Set ausgewertet.

Dieses beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben, welche gemäß der erhaltenen Studienbehandlung ausgewertet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Kenntnis der Studienbehandlung birgt Verzerrungspotenzial bezüglich der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A4061051/2L

Studie: A4061051/2L

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Previously Treated Mainland Chinese Patients on Protocol A4061051: AG-013736 (Axitinib) for the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Das insbesondere durch die fehlende Verblindung und die variierenden Beobachtungsdauern vorhandene Verzerrungspotenzial wird durch eine verblindete Erhebung ausgewählter Endpunkte, geplante Sensitivitätsanalysen und Analysemethodik (Berücksichtigung von Zensierungen) teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotenzial ist somit endpunktspezifisch zu betrachten. Von einer relevanten Verzerrung aller Studienergebnisse ist deshalb nicht auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt die fehlende Verblindung nicht zu einer relevanten Verzerrung, da dieser unabhängig ist von subjektiven Einflüssen

Endpunkt: Progressionfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindete Beurteilung des Tumorstatus durch unabhängige Gutachter.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der verblindeten Beurteilung des PFS wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Endpunkt: Symptomatik (EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: Symptomatik (FKSI-DRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung bedingt ein hohes Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie A4061051/2L werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Verträglichkeit wurde adäquat auf dem Safety Analysis Set ausgewertet.
Diese beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben,
welche gemäß der erhaltenen Studienbehandlung ausgewertet wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Kenntnis der Studienbehandlung birgt Verzerrungspotenzial bezüglich der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
