



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Vandetanib

Vom 6. September 2012

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Verfahrensablauf.....	9
4. Beschluss.....	11
B. Bewertungsverfahren.....	20
1. Bewertungsgrundlagen.....	20
2. Bewertungsentscheidung.....	20
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2 Nutzenbewertung.....	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22
2.2.4 Therapiekosten.....	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	28
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	87
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.	97

5.4	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	107
5.5	Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V.....	112
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	116
5.7	Stellungnahme der Ohne Schilddrüse leben e.V.- Bundesverband Schilddrüsenkrebs	122
5.8	Stellungnahme der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.....	123
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.	124
D.	Anlagen.....	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	154
3.	Nachgereichtes Modul 4 der AstraZeneca GmbH	163

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vandetanib ist der 15. März 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) am 14. März 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossier-

bewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vandetanib (Caprelsa®) gemäß Fachinformation:

Caprelsa® ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel
Für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms sind keine Wirkstoffe zugelassen.
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das medulläre Schilddrüsenkarzinom grundsätzlich die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.
3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.
4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien- und eine Evidenzrecherche abgebildet. Auf Basis der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgen.
5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Vandetanib einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.

Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß § 5 Abs. 4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines

Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kapitel § 9 Abs. 2 Verfo, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Auswertung der Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Studie vorgelegt, D4200C00058 (*An international, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer*). Insgesamt wurden 331 Patienten in die Studiauswertung eingeschlossen (im Folgenden „Gesamtstudienpopulation“). Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium ist, dessen Krankheitsverlauf jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein musste. Da die Zulassung von Vandetanib auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC begrenzt ist, stellt nur diese Patientengruppe die Zielpopulation dar, die der Beantwortung der vorliegenden Fragestellung zugrunde zu legen ist. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamtstudienpopulation beträgt laut European Public Assessment Report (EPAR) bis zu 56 %. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit aggressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf ein Teil derer mit Progress und Symptomatik sind. In Modul 4 ist jedoch die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtstudienpopulation ausgerichtet. Es fehlen Darlegungen zum Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet; eine Auswertung der Subgruppe „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung ist somit nicht möglich. Der G-BA ist bei dieser Entscheidung der IQWiG-Dossierbewertung und den Stellungnahmen der Sachverständigen gefolgt.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer den in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap. § 9 Abs. 2 Satz 2 Verfo), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 Satz 2 Verfo, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforder-

lichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V (neu), in der nach dritter Beratung des Bundestages verabschiedeten Fassung eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BT-Drucks. 17/10156, kann ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von § 35a Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. Der G-BA entscheidet über den Antrag innerhalb eines Monats.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 130 bis 1.300 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die IQWiG-Dossierbewertung und die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa® bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Unbedingt muss jeder Patient gleichzeitig mit jeder Verschreibung einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen erhalten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2012). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Vandetanib wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen.

Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.2.2 sind die in der Versorgungsroutine zu diesem Zweck eingesetzten Maßnahmen aufgelistet. Diese umfassen u.a. Thyroxin, Schmerzmittel, Beruhigungs- oder Schlafmittel, Bisphosphonate und palliative Strahlentherapie. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vandetanib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bei Behandlungsbeginn mit Vandetanib, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr sollte die Herzfunktion mittels Elektrokardiogramms (EKG) und Serumspiegelbestimmung von Kalium, Kalzium, Magnesium und Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH) überprüft werden. Die entsprechenden Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) wurden bei der Berechnung berücksichtigt (EBM 27320, EBM 32081, EBM 32082, EBM 32248, EBM 32101). Die Angaben wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 entnommen, abzüglich der fachärztlichen Honorare.

Zusätzlich sollte vor Therapiebeginn mit Vandetanib ein RET-Mutationstest durchgeführt werden. Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die Testung der RET-Mutation liegt derzeit nicht vor. Die Berechnung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zur humangenetischen Testung zum "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation" (EBM 11320, EBM 11321, EBM 11322). Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier (Modul 3) und ergänzt um die EBM-Ziffer 19332 (Histologisch-topographischespezifische Bestimmung von Gewebestrukturen im Zusammenhang mit 11320 – 11322) beträgt der Aufwand für die Amplifikation (EBM 11321, 2 x) und die Sequenzierung (EBM 11322, 2 x), für die Amplifikation Refractory Mutation System (ARMS) Amplifikation der Mutation M918T (EBM 11320, 2 x) und für die Mikrodissektion

(EBM 19332, 1 x). Der zweifache Satz ergibt sich durch eine Sequenzierung in beide Richtungen. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers basieren auf einer einmaligen Testung des RET-Gens. Auf Basis der Fachinformation zu Studie 58 werden 6 der 21 Exone des RET-Gens für eine Analyse berücksichtigt. Somit beträgt der Aufwand für die Amplifikation (EBM 11321, 6 x) und die Sequenzierung (EBM 11322, 6 x) je Richtung, für die ARMS Amplifikation der Mutation M918T (EBM 11320, 2 x) und für die Mikrodisektion (EBM 19332, 1 x). Da die tatsächlichen Aufwendungen in der Versorgungspraxis derzeit nicht sicher feststellbar sind, erfolgen die Kostangaben im Beschluss als Spanne.

3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH hat mit Schreiben vom 3. August 2011 eingegangen am 4. August 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. September 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Februar 2012 ein Dossier zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel, § 11 Absatz 2 VerfO vorgelegt. Das abschließende Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer am 14. März 2012 beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vandetanib ist der 15. März 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vandetanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. August 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. August 2011 30. August 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juli 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2012 21. August 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. September 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Beschluss

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 – Vandetanib

Vom 6. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2012 (BAnz AT 12.09.2012 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vandetanib wie folgt ergänzt:**

Vandetanib

Beschluss vom: 6. September 2012

In Kraft getreten am: 6. September 2012

BAnz AT 12.09.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Caprelsa[®] ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Da die für die Nutzenbewertung von Vandetanib erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 130 bis 1.300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Caprelsa® (Wirkstoff: Vandetanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 01.08.2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa® bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Unbedingt muss jeder Patient gleichzeitig mit jeder Verschreibung einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen erhalten.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	1 x 300 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) ¹	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	300	30	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

¹ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Vandetanib	6.185,33 €	5.383,28 € [2,05 € ² ; 800,00 € ³]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

¹ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Elektrokardiogramm ¹	7,89 €	8 ²	63,12 €
	Blutuntersuchung ^{1,3}	4,90 €	8 ²	39,20 €
	RET-Mutationstest ⁴	ca. 320 – 1.500 €	einmalig	ca. 320 – 1.500 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
BSC	keine			
zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	keine			

¹ Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM).

² Bei Behandlungsbeginn, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr; danach nach Bedarf.

³ Bestimmung der Serumspiegel von Kalium, Kalzium, Magnesium und Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH).

⁴ Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die RET-Mutation-Testung liegt derzeit nicht vor; die Befreiung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vandetanib Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65.496,57 € ca. 420 – 1.600 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. September 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vandetanib**

Vom 6. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2012 (BANz AT 12.09.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vandetanib wie folgt ergänzt:

Vandetanib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Caprelsa® ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Da die für die Nutzenbewertung von Vandetanib erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 130 bis 1 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Caprelsa® (Wirkstoff: Vandetanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa® bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Unbedingt muss jeder Patient gleichzeitig mit jeder Verschreibung einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen erhalten.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	1 x 300 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) ¹	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	300	30	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

¹ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Vandetanib	6 185,33 €	5 383,28 € [2,05 € ² ; 800,00 € ³]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

¹ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Elektrokardiogramm ¹	7,89 €	8 ²	63,12 €
	Blutuntersuchung ^{1, 3}	4,90 €	8 ²	39,20 €
	RET-Mutationstest ⁴	ca. 320 – 1 500 €	einmalig	ca. 320 – 1 500 €
BSC	keine			
zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	keine			

¹ Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM).

² Bei Behandlungsbeginn, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr; danach nach Bedarf.

³ Bestimmung der Serumspiegel von Kalium, Kalzium, Magnesium und Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH).

⁴ Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die RET-Mutation-Testung liegt derzeit nicht vor; die Bezifferung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung.



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vandetanib	65 496,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	ca. 420 – 1 600 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. September 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. März 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Vandetanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vandetanib (Caprelsa®) gemäß Fachinformation:

Caprelsa® ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms sind keine Wirkstoffe zugelassen.

2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das medulläre Schilddrüsenkarzinom grundsätzlich die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.

3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien- und eine Evidenzrecherche abgebildet. Auf Basis der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgen.

5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 4 bis 7.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 7.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 7.

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seiten 7 bis 9.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib - Gemeinsamer Bundesaussch... Page 1 of 2

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Vandetanib](#)



[Nutzenbewertung](#)

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vandetanib
- **Handelsname:** Caprelsa®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenneoplasien
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2012

Bemerkungen

- **Stellungnahmeverfahren**

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2012
- **Mündliche Anhörung:** 24.07.2012

Stellungnahme abgeben

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/31/>

18.06.2012

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vandetanib - 2012-03-15-D-030*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155,0 kB, Word)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzen-organisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vandetanib - 2012-03-15-D-030*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.07.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.07.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 24.07.2012 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vandetanib

Stand: 18.07.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen¹ Vergleichstherapie

¹ entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs)

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	06.07.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	04.07.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)	05.07.2012
medac GmbH	05.07.2012
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V.	06.07.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.07.2012
Ohne Schilddrüse leben e.V.- Bundesverband Schilddrüsenkrebs	06.07.2012
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)	09.07.2012
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	09.07.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
AstraZeneca GmbH	Hr. Dr. Runge Hr. Dr. Dr. Löbner Hr. Dr. Andersohn Hr. Dr. Holler	16.07.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. Ludwig Hr. Prof. Dr. Mühlbauer	11.07.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Wörmann Hr. PD Dr. Fassnacht	05.07.2012
medac GmbH	Hr. Dr. Johannes Hr. Bahr	09.07.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Throm Hr. Dr. Dintsios	15.06.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vandetanib/Caprelsa®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (kurz: AstraZeneca) möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorläufigen Frühen Nutzenbewertung nach §35a für den Wirkstoff Vandetanib (Handelsname Caprelsa®) insbesondere zu zwei Themenfeldern Stellung nehmen, die wir zunächst einmal zusammenfassen und dann detailliert ausführen möchten:</p> <p>I. Nichtbewertung des vorgelegten Dossiers aus formalen Gründen</p> <p>II. Sonderrolle für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens</p> <p>Ad I) Nichtbewertung des vorgelegten Dossiers aus formalen Gründen</p> <p>Zunächst bedauern wir als Unternehmen die Tatsache, dass die vorläufige Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vandetanib aus rein formalen Gründen zu keinem Ergebnis gekommen ist.</p> <p>Hätten wir im Vorfeld der Bewertung zweifelsfrei antizipieren können, dass im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung lediglich eine nachträglich definierte Teilpopulation aus der Zulassungsstudie vom IQWiG als adäquate Annäherung an die Zulassungspopulation und damit als bewertungsrelevant eingestuft werden würde, so hätten wir diesen Datenausschnitt selbstverständlich mitgeliefert (so wie unser Unternehmen dies auch im Erstverfahren mit dem Wirkstoff Ticagrelor getan hat) – im Falle</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Vandetanib einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.</p> <p>Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß § 5 Abs. 4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines</p>

von Vandetanib bleibt uns daher keine andere Wahl als die Daten mit diesem Dokument in das Stellungnahmeverfahren einzuspeisen. Zusätzlich werden die Ergebnisse in einem Addendum zum bisherigen Modul 4 vom 14.03.2012 [1] ausführlich diskutiert (Daten und Ergebnisse der ergänzten Teilpopulation sind in blauer Schrift eingefügt).

Aus den vorgelegten Datensätzen wird dem geneigten Leser ersichtlich werden, dass die Studienergebnisse für die vom IQWiG als ‚Zulassungspopulation‘ benannte Teilpopulation weitgehend kongruent mit den Ergebnissen für das in die Studie eingeschlossene Gesamtkollektiv sind. Auch hier zeigt sich anhand des primären sowie der sekundären Endpunkte aus Sicht von AstraZeneca ein erheblicher Zusatznutzen für Vandetanib.

Warum gibt es eigentlich eine unterschiedliche Lesart des IQWiG und der AstraZeneca GmbH hinsichtlich der Übereinstimmung der in die Studie eingeschlossenen und der durch die Zulassung abgedeckten Patientengruppen?

Die Wurzel unterschiedlicher Auffassungen liegt darin begründet, dass die Zulassung durch die *European Medicines Agency (EMA)* für „aggressive und symptomatische“ Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms erfolgte – ohne dass es eine objektivierbare oder durch die EMA eingeführte Definition des Begriffs „aggressiv“ im Kontext dieser seltenen Erkrankung gäbe. Die Einschätzung der Aggressivität dieser seltenen Erkrankung beim individuellen Patienten obliegt dem behandelnden Arzt. Es ist nicht erkennbar, dass die EMA die Begriffe „progressiv“ und „aggressiv“ gleichgesetzt hätte. Im Gegenteil, die uns vorliegenden Dokumente weisen darauf hin, dass die EMA „progressiv“ und „aggressiv“ unterschiedlich definiert hat: Im *European Public Assessment Report (EPAR, Seite 49)* [2] heißt es dazu:

„Following the SAG’s advice, the indication was revised to include aggressive and

Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kapitel § 9 Abs. 2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Auswertung der Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Studie vorgelegt, D4200C00058 (*An international, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer*). Insgesamt wurden 331 Patienten in die Studienauswertung eingeschlossenen (im Folgenden „Gesamtstudienpopulation“). Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium ist, dessen Krankheitsverlauf jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein musste. Da die Zulassung von Vandetanib auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC begrenzt ist, stellt nur diese Patientengruppe die Zielpopulation dar, die der Beantwortung der vorliegende Fragestellung zugrunde zu legen ist. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamtstudienpopulation beträgt laut European Public Assessment Report (EPAR) bis zu 56 %. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit aggressivem und symptomatischem Krank-

symptomatic disease. The choice of 'aggressive' instead of 'progressive' was justified by the fact that the term of "progressive" remains ambiguous (RECIST progression as in the primary criteria or including clinical, RX and biological criteria) and the term "aggressive" is likely to address patients condition with rapid deterioration, for whom an urgent treatment is required."

Das IQWiG stellt sich nun – für uns daher überraschend – auf den Standpunkt, dass der Begriff „aggressiv“ annähernd gleichzusetzen sei mit dem Begriff „progressiv“. Dies ist ein Standpunkt, den man vordergründig durchaus einnehmen kann.

Als Unternehmensstandpunkt haben wir jedoch – auf Grundlage der Erläuterung durch die EMA [2] – im Dossier den Begriff eher praxisnah unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik (Durchfälle, Schmerzen, Erschöpfung) sowie Tumorstadium und Anstieg der Tumormarker Calcitonin (CTN) und carcinoembryonales Antigen (CEA) festgemacht – denn die EMA wollte durch die Verwendung des Terminus „aggressiv“ dem behandelnden Arzt lediglich einen Hinweis darauf geben, dass das Präparat aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Verlaufsformen mit hoher Krankheitslast eingesetzt werden soll. Die Entscheidung, welche Patienten einer dringenden Therapie bedürfen, soll nach Auffassung der EMA dem behandelnden Arzt überlassen bleiben.

In Abwesenheit objektivierbarer Kriterien für den von der EMA eingeführten Begriff „aggressiv“ handelt es sich daher um einen „Interpretations-Patt“: Formal hat weder das IQWiG noch das Unternehmen AstraZeneca einen mit einer Deutungshoheit verbundenen Legitimationsvorsprung, um den Begriff zu umreißen.

Erfreulich ist daher, dass es im Kontext der vorliegenden Frühen Nutzenbewertung letztlich auch irrelevant ist, welche ‚Seite‘ nun eher ‚Recht‘ hat und welche ‚Seite‘ nicht, denn:

heitsverlauf ein Teil derer mit Progress und Symptomatik sind. In Modul 4 ist jedoch die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtstudienpopulation ausgerichtet. Es fehlen Darlegungen zum Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet; eine Auswertung der Subgruppe „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung ist somit nicht möglich. Der G-BA ist bei dieser Entscheidung der IQWiG-Dossierbewertung und den Stellungnahmen der Sachverständigen gefolgt.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt.

Auch die Ergebnisse aus den hier nachgereichten post-hoc Analysen sind trotz der kleineren analysierten Patientenpopulation in allen Endpunkten konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation, die ursprünglich eingereicht wurde.

Die weiter unten dargelegten Ergebnisse der Teilpopulation mit den Attributen „symptomatisch und progressiv“ zeigen in den patientenrelevanten Studienendpunkten progressionsfreies Überleben (*Progression free Survival, PFS*), Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain, TWP*) sowie objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate, ORR*) einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Vandetanib – und das in einem jetzt eingeschränkteren kleineren Kollektiv. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*) ist eine Dilution der Gesamtergebnisse zu Lasten von Vandetanib durch das in onkologischen Studien aus ethischen Gründen häufig verwendete Cross-Over-Studiendesign zu erwarten.

Wir hoffen, dass wir mit den oben zusammengefassten und weiter unten detaillierten Ausführungen inklusive dem Addendum zu Modul 4 überzeugend darlegen konnten, dass es Konstellationen gibt, die hinsichtlich des Datenschnitts eben nicht binär sind und hoffen auf eine Berücksichtigung der Studien-Daten im weiteren Bewertungsprozess.

Ad II)

Sonderrolle für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Der Gesetzgeber stellt in §35a [3] klar, dass für Arzneimittel, die lt. europäischem Recht zur Behandlung seltener Leiden zugelassen werden, per definitionem der Zusatznutzen als belegt gilt – dieser muss erst ab einem

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und gemäß 5. Kapitel § 12 Verfo G-BA gelten die Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden nur für Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind. Das

<p>bestimmten Gesamtjahresumsatz gesondert nachgewiesen werden.</p> <p>In der Gesetzesbegründung (BT 17/3116) [4] von Oktober 2010 heißt es dazu:</p> <p><i>„Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 können Arzneimittel durch die Kommission als Arzneimittel für seltene Leiden (sog. orphan drugs) ausgewiesen werden, wenn nachgewiesen ist, dass in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen Patienten, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.</i></p> <p><i>Arzneimittel, die nach diesen Kriterien als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, erbringen durch diese Ausweisung bereits einen Beleg für ihren Zusatznutzen. Aus Gründen der Verfahrensvereinfachung sollten diese Arzneimittel direkt nach dem erstmaligen Inverkehrbringen ohne Einbeziehung in das Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Preisverhandlungsverfahren nach § 130b SGB V zugeführt werden. Dadurch wären überdies sich widersprechende Ergebnisse nach der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und nach der Entscheidung der Kommission nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgeschlossen“</i></p> <p>De facto ist es also erkennbarer Wille des Gesetzgebers, bis zu einer Umsatzschwelle von 50 Mio. € p.a. zu Lasten der GKV mit der Frühen Nutzenbewertung keine zusätzlichen Hürden für das Inverkehrbringen eben solcher Arzneimittel einzuführen.</p> <p>Warum ist dies im Kontext der Frühen Nutzenbewertung für Vandetanib relevant?</p> <p>Die EMA hat Vandetanib im Januar 2006 einen Orphan Drug Status zugesprochen, weil alle dafür notwendigen Kriterien erfüllt werden. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass dieser formale Status – auf den sich</p>	<p>Arzneimittel muss in diesem Fall deshalb von der EMA als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt sein. Da der Orphan-Drug-Status nicht mehr besteht, findet 5. Kapitel § 12 Verfo keine Anwendung auf Vandetanib.</p>
---	--

auch §35a SGB V bezieht - auf Antrag von AstraZeneca im August 2010 zurückgezogen wurde, um die mit der Umsetzung eines pädiatrischen Prüfkonzepts verbundene Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats anstreben zu können. Vandetanib ist und bleibt also ein Arzneimittel, welches die Kriterien zur Behandlung seltener Erkrankungen erfüllt, wengleich wir nach Sozialrecht den Anspruch auf automatische Anerkennung des Zusatznutzens nicht mehr in Anspruch nehmen können. Wir sind jedoch der Auffassung, dass der erkennbare Wille des Gesetzgebers in diesem Einzelfall nicht nur bei formaler Erfüllung der Kriterien sondern auch bei rein inhaltlicher Erfüllung der Kriterien modulierend in eine Nutzenbewertung einfließen darf.

Ausführungen zu I.) im Einzelnen

Nichtbewertung des vorgelegten Dossiers aus formalen Gründen

Im Nutzendossier zu Vandetanib sind die Daten der randomisierten, plazebokontrollierten Phase III-Zulassungsstudie, in der 331 Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) eingeschlossen waren, entsprechend dem Studienprotokoll vollständig dargelegt worden. Bei der Studie handelt es sich um die erste und derzeit einzige ausgewertete Phase III-Studie in dieser sehr seltenen Erkrankung. Die EMA und die FDA haben die Effektivität von Vandetanib primär auf der Basis der gesamten Studienpopulation bewertet. Die Beschränkung der Zulassung von Vandetanib durch die EMA auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung erfolgte aufgrund von Nutzen-Risiko-Abwägungen unter Berücksichtigung des Verträglichkeitsprofils von Vandetanib und vor dem Hintergrund eines dringenden medizinischen Handlungsbedarfs für diese Patienten angesichts fehlender therapeutischer Alternativen.

- Die im Nutzendossier vom 14.03.2012 vorgelegten Auswertungen wurden gemäß dem vor Studienbeginn festgelegten Statistischen Analyseplan durchgeführt. Im Rahmen der Diskussionen mit EMA und FDA wurden retrospektiv weitere Auswertungen zu verschiedenen

Teilpopulationen durchgeführt, um die Konsistenz der Effektivitätsdaten zu prüfen [2, 5]. **Diese Analysen konnten zeigen, dass sich die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die verschiedenen betrachteten Teilpopulationen übertragen lassen.**

- Für die EMA wurden Daten für die Teilpopulationen für Patienten mit „progressiver“, „symptomatischer“, „symptomatischer oder progressiver“ und „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung generiert. Bei der zugelassenen Patientenpopulation handelt es sich jedoch um Patienten mit „aggressiver und symptomatischer Erkrankung“. Hier gibt es von Seiten der EMA keine präzise Definition, welche Patienten dazu gehören. Dies war eine bewusste Entscheidung, um bei dieser seltenen Erkrankung dem Arzt die individuelle Behandlungsfreiheit zu ermöglichen [2]. Aus Sicht von AstraZeneca ist die Zielpopulation daher nicht eindeutig abgrenzbar. Somit konnte AstraZeneca auch nicht davon ausgehen, dass das IQWiG die Subpopulation „symptomatisch und progressiv“ als adäquate Annäherung an die zugelassene Population „aggressiv und symptomatisch“ ansieht.

Die im Nutzendossier dargelegten Auswertungen erfolgten daher gemäß dem Statistischen Analyseplan der Studie, eine Nutzenbewertung für post-hoc definierte Untergruppen erfolgte nicht. **Aufgrund der post-hoc durchgeführten Konsistenzprüfungen über die verschiedenen Teilpopulationen konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Effektivitätsergebnisse der Studienpopulation auch auf die zugelassene Teilpopulation übertragen lassen.**

- Das IQWiG bringt vor, dass „eine separate Auswertung der Zulassungspopulation innerhalb der Studie aus Sicht des Instituts adäquat und zudem gut durchführbar gewesen wäre“ (Abschnitt 2.1, Seite 5) [6]. Wir möchten dies nun konstruktiv aufgreifen und im Rahmen dieser Stellungnahme eine über die EMA-Daten hinausgehende Subgruppen-Analyse der Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ unter Berücksichtigung der IQWiG-Kommentare vorlegen. Die Ergebnisse werden im speziellen Teil dieser Stellungnahme sowie in einem Addendum zum bisherigen Modul 4 [1]

ausführlich diskutiert.

Die Ergebnisse der post-hoc definierten Teilpopulation der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung bestätigen die Konsistenz und Validität der positiven Daten zusätzlich.

Ergänzend zu den Ergebnissen für die gesamte Studienpopulation erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ als Näherung für die Zielpopulation „aggressiv und symptomatisch“ (Tabelle 1). Die im Studienprotokoll geplanten Analysen waren allerdings nicht für diese Teilpopulation geplant. Durch die Beschränkung der Analysen auf eine Teilpopulation sinkt deren statistische Power.

Die Ergebnisse zeigen, dass von einer Vergleichbarkeit zwischen den in der gesamten Studienpopulation beobachteten und in der ersten Version der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse und der Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ ausgegangen werden kann.

Tabelle 1: Übersicht der Endpunktauswertung in Studienpopulation und Population mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden sind

Endpunkte	Studienpopulation (N=331)			Teilpopulation progressive und symptomatische Erkrankung (N=186)		
	Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)	Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)
PFS	30,5^s Monate	19,3 Monate	HR=0,46 (0,31; 0,69)	28^s Monate	16 Monate	HR=0,47 (0,29; 0,77)
TWP	7,9 Monate	3,3 Monate	HR=0,61 (0,43; 0,87)	11,1 Monate	3,4 Monate	HR=0,62 (0,39; 0,99)
ORR	45,0%	13,0%*	OR=5,48 (2,99; 10,79)	44,4%	16,7%**	OR=4,00 (1,93; 9,01)

Ansprechen CTN	69,3%	3%	OR=72,86 (26,22; 303,2)	67,5%	3,3%	OR=60,12 (17,68; 378,0)
Ansprechen CEA	51,5%	2%	OR=52,03 (15,95; 320,3)	56%	0%	OR=103,34 (6,25; 1707,88)
Rate unerwünschter Ereignisse	99,6%	90,9%	OR=23,00 (2,87; 184,16)	100%	95%	OR=15,67*** (0,80; 308,48)

§Schätzung nach Anpassung eines Weibull-Modells, Median zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht

*Eingeschlossen 12 Pat., die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein Tumoransprechen zeigten.

** Eingeschlossen 9 Pat., die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase ein Tumoransprechen zeigten.

***Berechnet nach Durchführung einer Woolf-Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel)

PFS: Progressionsfreies Überleben, TWP: Time to Worsening of Pain (Zeit bis zur Schmerzprogression); ORR: Overall Response Rate (Ansprechrate); CTN: Calcitonin; CEA: Carcinoembryonales Antigen

Aufgrund der Konsistenz der Daten über alle prospektiv und retrospektiv definierten Teilpopulationen sind die Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die Teilpopulationen, inklusive der Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung, weitgehend konsistent.

Wie bereits im Dossier vom 14.03.2012 dargelegt [7], bestätigt sich daher aus Sicht von AstraZeneca auch das Ausmaß des Zusatznutzens „erheblich“ für Vandetanib für die Zulassungspopulation.

Bereits in der Tabelle 1 ist erkennbar, dass alle Effekte der beiden Populationen gleichgerichtet und im Falle der Endpunkte zur Wirksamkeit signifikant zugunsten von Vandetanib sind. Würde man die Methodik des IQWiG zugrun-

de legen, wie im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor erstmalig durchgeführt, so zeigt sich auch hier bei der Quantifizierung des Zusatznutzens (s. Tabelle 2 bzw. Addendum Modul 4, Abschnitt 4.4.2), dass die beiden Populationen sich nur unwesentlich unterscheiden. Jedoch führt die Zerlegung der Gesamtgruppe dazu, dass sich zwar die Hazard Ratio des Endpunktes TWP in der Teilpopulation nicht ändert und die Zeit bis zur Schmerzprogression sogar in der Vandetanib- gegenüber der Placebo-Gruppe auf 7,7 Monate gegenüber der Studienpopulation (4,6 Monate) verbessert ist, das Konfidenzintervall sich in der Teilpopulation aber verbreitert, so dass sich trotz etwa gleich großer Effektgrößen die Bewertung verschlechtert.

Hier zeigt sich, dass in die Methodik des Instituts für die vorliegende Quantifizierung des Zusatznutzens nur die statistischen Größen „Effektschätzer“ und „Konfidenzintervall“ einfließen, aber nicht die Relevanz und der Schweregrad der Erkrankung für die Zielpopulation hinreichend betrachtet werden. Dieser Aspekt spielt jedoch gerade im Fall der äußerst seltenen Erkrankung MTC bei dieser Schwere der Erkrankung und des dringenden therapeutischen Handlungsbedarfs für die Teilpopulation eine große Rolle. Insbesondere die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fordert verbindlich ein, dass das Ausmaß des Zusatznutzens „unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu quantifizieren ist [8].

Vor dem Hintergrund der Vandetanib-Bewertung in einer Palliativsituation möchten wir zudem an die AMNOG-Gesetzgebung (BT 17/3116) [4] vom Oktober 2010 erinnern. Darin heißt es:

Es handelt sich dabei um Entscheidungen, die jenseits der rein wissenschaftlichen Betrachtung auch Wertentscheidungen beinhalten und die daher vom Gemeinsamen Bundesausschuss zu treffen sind. So kann z. B. das Ausmaß des Nutzens eines Arzneimittels durch klinische Maße, Respondermaße oder aggregierte Maße dargestellt werden; um in allen Fällen den spezifischen Erfordernissen einzelner Fragestellungen gerecht zu werden, muss daher festgelegt werden, welche Nutzenparameter von Bedeutung, wie diese nachzuweisen sind und ob sie zu einem Gesamtwert für den Nutzen zusammen zu führen sind. Solche Entscheidungen können das Ergebnis der Bewertung maßgeblich beeinflussen.

Mit Vandetanib werden in der Gesamtschau der Endpunkte für die Teilpopulation mit dem mindestens in dieser vorliegenden Palliativsituation patientenrelevanten Endpunkt PFS sowie dem patientenrelevanten Endpunkt TWP „eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ und somit eine nachhaltige und „bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ in dieser sehr seltenen Erkrankung ohne Therapiealternativen erreicht.

Gemessen an dieser Vorgabe sieht AstraZeneca für alle betrachteten Endpunkte angesichts der eindeutigen und statistisch signifikanten Resultate die Anforderungen für einen **erheblichen** Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Best Supportive Care als erfüllt an. Weiterhin betrachten wir aus diesen Gründen und da es sich bei der Zulassungsstudie zu Vandetanib um die erste und derzeit größte RCT handelt, die bislang auf dem Gebiet des fortgeschrittenen MTC durchgeführt wurde, die Evidenzsicherheit für diese Einschätzung - trotz der Vorlage nur einer Studie - als **Beleg** für einen erheblichen Zusatznutzen.

Tabelle 2: Übersicht des Ausmaßes der Zusatznutzens entsprechend der IQWiG-Methodik und der NutzenVO

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ableitung des Ausmaßes nach IQWiG ^{a)} Gesamtpopulation	Ableitung des Ausmaßes nach IQWiG ^{a)} Teilpopulation	Ableitung des Ausmaßes nach AM-NutzenV ^{b)} Teilpopulation
Morbidität			
PFS	erheblich	<i>beträchtlich</i>	erheblich
TWP	beträchtlich	<i>gering</i>	erheblich
ORR	erheblich	<i>erheblich</i>	erheblich
Mortalität			
Gesamtüberleben	Zusatznutzen nicht belegbar	<i>Zusatznutzen nicht belegbar</i>	Zusatznutzen nicht belegbar

Nebenwirkungen				
UE	Größerer Schaden	<i>Größerer Schaden</i>		
SUE	Größerer Schaden	<i>Größerer Schaden</i>		
Studienabbrüche	Größerer Schaden	<i>Größerer Schaden</i>		
<p>a) in Anlehnung an die durch das IQWiG operationalisierten Kriterien der AM-NutzenV: Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anhang A: Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene. Köln: 2011.</p> <p>b) Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V Abs. 1 SGB V vom 28.12.2010 (BGBl. I S 2324)</p>				
<p>Ausführungen zu II) im Einzelnen:</p> <p>Seltenes Leiden MTC – Vandetanib stellt die einzige Therapieoption im metastasierten Stadium dar</p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) hat an der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome nur einen Anteil von etwa 5-10% und gehört mit etwa 200-500 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr zu den seltenen Erkrankungen. Schätzungen gehen davon aus, dass sich ca. 32% der Patienten in dem fortgeschrittenen Stadium gemäß Indikationsstellung von Vandetanib (aggressives und symptomatisches MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) befinden (s. Modul 3 vom 14.03.2012, Abschnitt 3.2.1) [9].</p> <p>Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert neben Vandetanib keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie, so dass bislang die einzige Option eine Versorgung mit <i>Best supportive Care</i> (BSC) gewesen ist. Die Patienten leiden körperlich (z.B. Schmerzen, Durchfälle) und psychisch (z.B. Angst, Depression, Verlust an Selbstbestimmung); das mediane Gesamtüberleben beträgt nur noch 2 bis 3 Jahre. Die überwiegende Mehrheit der betroffe-</p>				

nen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung verstirbt letztendlich an MTC (s. Modul 3 vom 14.03.2012, Abschnitt 3.2.1) [9].

- **Für diese Patientengruppe besteht daher ein dringender medizinischer Bedarf für eine Therapie und mit Vandetanib wird erstmals eine für diese Erkrankung zugelassene, d.h. zweckmäßige medikamentöse Therapieoption eröffnet.** Dies wurde auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA so bewertet und vom IQWiG in der Nutzenbewertung im Abschnitt 2.7.2.3.2 [6] aufgegriffen.
- Die zur Zulassung eingereichte Phase-III-Studie (Studie 58) für diese seltene Erkrankung mit 331 Patienten stellt die bislang erste und größte Phase-III-Studie im MTC dar. Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie dieser Größenordnung ist für Arzneimittel zur Behandlungen seltener Erkrankungen kein Standard [10, 11]. Doch trotz der für diese Indikation sehr umfangreichen Studie ist diese statistisch nicht auf weitere post-hoc Analysen und Auswertungen für Teilpopulationen ausgelegt. Deswegen sollten diese Ergebnisse nur mit Vorsicht bewertet werden. Eine Eingrenzung der Zulassungspopulation auf „aggressive und symptomatische“ Patienten war zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht vorhersehbar. Die durch das IQWiG geforderten Zusatzanalysen sind daher zwar richtigerweise ohne größere Probleme durchführbar, aus statistischer Sicht jedoch problematisch und führen darüber hinaus zu einer Reduktion der Ergebnissicherheit durch den Wegfall von fast 50% der Studienpopulation.
- Die Ergebnisse der beiden Endpunkte PFS und TWP zeigen, dass unter der Behandlung mit Vandetanib die zunehmende Morbidität der Patienten erheblich verzögert wird:
 - Mit Vandetanib wird für die betroffene Patientenpopulation im Vergleich zu Placebo das Tumorwachstums um ca. ein Jahr hinausgezögert und damit den betroffenen Patienten ein langer Zeitraum gegeben, in dem sie sich in einer annähernd stabilen gesundheitlichen Situation befinden, die perspektivisch nicht von Hoffnungslosigkeit ohne therapeutische Option außerhalb klinischer Studien geprägt ist.

<p>- Weiterhin wird unter Vandetanib im Bezug auf den für Patienten ebenfalls sehr relevanten Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP – <i>Time to Worsening of Pain</i>) gegenüber Placebo ein höherer Zusatznutzen gezeigt. Damit ist es möglich gewesen, tumorbedingte Schmerzen vergleichsweise besser zu kontrollieren und bei den Patienten eine signifikante Verzögerung der Schmerzverschlimmerung zu erreichen.</p> <p>Für die unheilbar kranken Patienten, für die Vandetanib zugelassen ist, ist das primäre Behandlungsziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität so weit wie möglich zu erhalten. Für dieses Behandlungsziel kann Vandetanib einen erheblichen Beitrag leisten und ist die zurzeit einzig verfügbare effiziente Behandlungsoption. Wir bitten den G-BA daher, das Wohl des Patienten sowie dessen Ausweglosigkeit dieser schicksalshaften Erkrankung bei seiner Entscheidung zu berücksichtigen und eine Neubewertung unter Berücksichtigung der zusätzlich vorgelegten Daten von Vandetanib durchzuführen.</p>	<p>Nach § 35a Abs. 5b SGB V (neu), in der nach dritter Beratung des Bundestages verabschiedeten Fassung eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BT-Drucks. 17/10156, kann ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von § 35a Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. Der G-BA entscheidet über den Antrag innerhalb eines Monats.</p>
<p>Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte – untersuchte Endpunkte sind patientenrelevant und konsistent in der Studien- und Teilpopulation</p> <p>Obwohl seitens des IQWiG keine inhaltliche Nutzenbewertung für Vandetanib erfolgt ist, nimmt es jedoch im Abschnitt zu Fragestellung / Einschlusskriterien bereits Stellung zu den in der Studie 58 untersuchten Endpunkten. Es weist darauf hin, dass sich für mehrere der im Dossier als patientenrelevant dargestellten Endpunkte die Patientenrelevanz nicht unmittelbar ergäbe, ohne dies auf konkrete Endpunkte zu beziehen.</p> <p>Wir möchten deshalb hier nochmals auf den Stellenwert hinweisen, den Vandetanib als erste zugelassene Therapieoption für das unheilbare Leiden „aggressives und symptomatisches MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ hat. Die Zulassungsstudie war für diese seltene Indikation die derzeit erste Phase-III- und mit 331</p>	<p>Für Vandetanib gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Die Begründung dafür liegt in der Nichterfüllung der Anforderungen für die Einreichung von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA.</p>

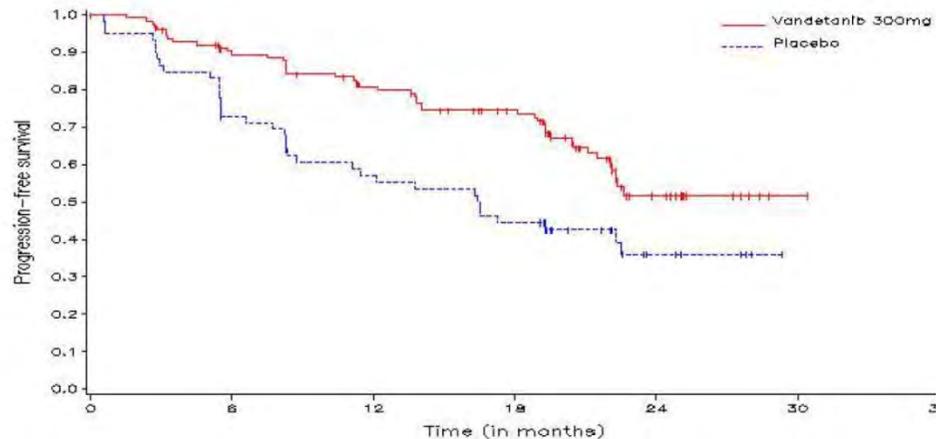
Patienten gleichzeitig sehr große, randomisierte, doppelt verblindete Studie, in der als primärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS) erhoben wurde. Dieser Endpunkt wurde regulatorisch von EMA und FDA akzeptiert, weil er angemessen objektivierbar, klinisch relevant, innerhalb eines begrenzten Zeitraumes mit einer realistischen Anzahl an Patienten zu erheben ist und weil er nicht durch Nachfolgetherapien beeinflusst wird [12].

1. Endpunkt PFS

Operationalisierung: Um den Endpunkt zu erhärten und zu objektivieren wurde hierfür ein zentraler Review-Prozess durchgeführt, die Bewertung der Progression erfolgt nach RECIST (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumors*, Version 1.0).

Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:

- a. In der Studienpopulation betrug das progressionsfreie Überleben unter Vandetanib 30,5 Monate (Schätzung nach Anpassung eines Weibull-Modells, Median noch nicht erreicht) gegenüber 19,3 Monaten in der Placebogruppe.
- b. In der post-hoc berechneten Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung, die das IQWiG näherungsweise für Auswertungen zur Bewertung der Zulassungspopulation vorgeschlagen hat, betrug das progressionsfreie Überleben 28 Monate (geschätzt) in der mit Vandetanib behandelten Gruppe versus 16 Monaten unter Placebo.



n at months	0	6	12	18	24	30	3
Vandetanib 300mg	126	105	91	75	19	1	0
Placebo	60	42	32	25	8	0	0

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

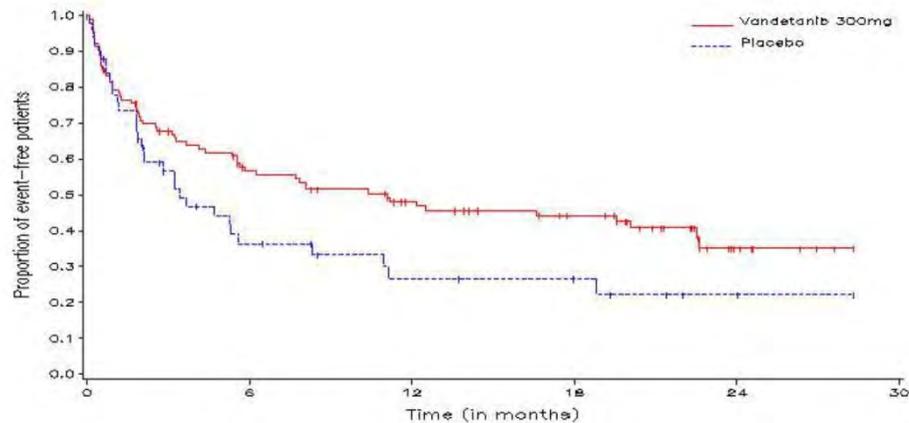
Patientenrelevanz: Dies bedeutet einen Wachstumsstopp des Tumors bzw. der Metastasen für ca. ein Jahr und damit für die betroffenen Patienten einen langen Zeitraum, in dem sie sich in einer annähernd stabilen gesundheitlichen Situation befinden, die perspektivisch nicht von Hoffnungslosigkeit ohne therapeutische Option außerhalb klinischer Studien geprägt ist. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist nach Ansicht von AstraZeneca gerade in der Palliativ-Situation vor dem Hintergrund des unausweichlichen Fortschreitens der Erkrankung ein patientenrelevanter Endpunkt, der sich direkt in das Hinauszögern zunehmender progressionsbedingter Morbidität überträgt, den Patienten über die Wirksamkeit der Therapie informiert und ein Frühindikator für den patientenrelevanten Endpunkt „Schmerz“ ist.

2. Endpunkt TWP

Operationalisierung: Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (*Brief Pain Inventory (Short Form)*) sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opiatanalgetika, erhoben.

Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:

- a. In der Studienpopulation betrug die Zeit bis zur Schmerzprogression 7,9 Monate unter Vandetanib gegenüber 3,3 Monaten in der Placebogruppe.
- b. In der Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung betrug die Zeit bis zur Schmerzprogression 11,1 Monate unter Vandetanib gegenüber 3,4 Monaten in der Placebogruppe.



n at months	0	6	12	18	24	30
Vandetanib 300mg	126	54	39	29	7	0
Placebo	60	14	8	6	2	0

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Patientenrelevanz: Dies bedeutet, dass die Patienten der Vandetanib-Gruppe fast 8 Monate länger leben konnten, bevor sich Schmerzen entwickeln, eine Schmerzprogression eintrat oder eine Erhöhung der Opiatdosis nötig wurde, um die Schmerzen zu kontrollieren. Schmerz stellt eine bedeutsame Komponente der Symptomatik des aggressiven, nicht-resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten fortgeschrittenen MTC dar. Die Verzögerung von Schmerz und damit von zunehmendem Leiden für einen erheblichen Zeitraum muss in diesem Krankheitsstadium aus Sicht von AstraZeneca als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

3. Endpunkt ORR

Operationalisierung: Die objektive Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) wurde als der Anteil der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen (gemäß RECIST) im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zur Progression einem kompletten Ansprechen oder partiellen Ansprechen entspricht operationalisiert.

Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:

- a. Eine partielle Remission erreichten 45% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe und nur 13% der Patienten auf Placebo in der Studienpopulation. Von den 13 Patienten im Placeboarm mit einer Remission erreichten 12 Patienten diese erst in der offenen Behandlungsphase nach Umstellen auf Vandetanib.
- b. In der Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erreichten eine partielle Remission 44,4% der Patienten auf Vandetanib und 16,7% der Patienten auf Placebo (für 9 der 10 im Placebo-Arm ansprechenden Patienten traf dies erst in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib zu).

Patientenrelevanz: Mit dem Endpunkt objektive Ansprechrate konnte eine Verringerung der Tumorlast durch Vandetanib gezeigt werden. Hierbei handelt es sich um einen Parameter, der unmittelbar für reduzierte Morbidität steht, wobei das Wissen um ein Tumoransprechen und die Reduktion der Tumormasse bzw. der Metastasen nicht nur eine Verbesserung der körperlichen Situation bedeuten kann, sondern auch durch die psychische Entlastung einen direkten Nutzen für den Patienten darstellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Modul 4) [7].

4. Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse wurden im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedi-

kation führten, als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis operationalisiert.

Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:

- a. In der Studienpopulation hatten fast 100% der Vandetanib-Patienten unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu 91% der Patienten im Placebo-Arm. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei knapp 31% versus 13% der Patienten auf. Zum Absetzen der Studienmedikation führten 12% und 3% der Ereignisse.
- b. In der post-hoc definierten Subgruppe der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung traten im Vandetanib-Arm bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse auf (100%), im Placebo-Arm bei 95% der Patienten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32% und 17% der Patienten auf, zu einem Absetzen der Studienmedikation führten unerwünschte Ereignisse bei 12% und 2% der Patienten.

Patientenrelevanz: Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei über 90% der Patienten auf und sind damit in der Indikation fortgeschrittenes und metastasiertes MTC sehr häufig. Jedoch waren die Ereignisraten unter Vandetanib nochmals höher als unter Placebo, woraus sich für die Patienten ein höherer Schaden im Bezug auf unerwünschte Ereignisse ableiten lässt. Dennoch brachen Vandetanib nur 12% der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind durch medizinische Interventionen der spezialisierten behandelnden Ärzte in den meisten Fällen gut beherrschbar. Entsprechend muss der Nutzen der Therapie gegen das potentielle Risiko für die Patienten abgewogen unter Berücksichtigung des akuten Behandlungsbedarfs sorgfältig werden.

5. Endpunkt Gesamtüberleben:

Zum Zeitpunkt der primären Auswertung waren erst 15% der Patienten verstorben. Daher kann hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch keine Aussage getroffen werden. Die finale Analyse der Daten für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn 50% der Studienpatienten verstorben sind. Die Aussagekraft dieses Endpunktes wird jedoch insoweit eingeschränkt sein, da allen Patienten (sowohl im Verum- als auch im Placeboarm) aus ethischen Gründen nach dem Progress die Möglichkeit gegeben wurde, in der offenen Nachbeobachtungsphase auf Vandetanib zu wechseln bzw. dies weiter einzunehmen. Damit wurde die besondere Situation der MTC-Patienten berücksichtigt, denen im Anschluss an die Studie keine zugelassene Therapie zur Verfügung stand, ansonsten wären diese Patienten dogmatisch dem Endpunkt Overall Survival „geopfert“ worden. Im Placebo-Arm wurde diese Option von 58% der Patienten angenommen, im Vandetanib-Arm immerhin von 19%.

Aufgrund der hohen Effektivität, die im Rahmen der Zulassungsstudie für die Gesamtpopulation und durch zusätzliche post-hoc-Auswertungen auch für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung gezeigt werden konnte, bitten wir, bei der Bewertung von Vandetanib das erhebliche Ausmaß des Nutzens für die Patienten im Hinblick auf die besonders lange Dauer der Krankheitsstabilisierung und die Verbesserung der Schmerzsituation angemessen zu berücksichtigen, da den betroffenen Patienten bislang keine zugelassene therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9, Zeile 18-20 Seite 9, Zeile 28-29,	<p>Abgrenzbarkeit der Zulassungspopulation innerhalb der Studienpopulation - Auswertung der Subgruppe „symptomatisch und progressiv“ wie vom IQWiG vorgeschlagen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>1. Aus Sicht des IQWiG wurden im eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorgelegt, obwohl aus seiner Sicht die „Zulassungspopulation innerhalb der Studie klar definierbar und abgrenzbar“ gewesen wäre.</p> <p>Dieser Interpretation des IQWiG kann sich AstraZeneca nicht anschließen, wie bereits im allgemeinen Teil ausgeführt.</p> <p>Die der Zulassung entsprechende Population der Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung bei nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC lässt sich aus Sicht von AstraZeneca innerhalb der Studie 58 nicht genau abgrenzen.</p> <p>Im EPAR (Seite 81) [2] wurde folgende Aussage zur Teilpopulation „aggressiv und symptomatisch“ getroffen:</p> <p><i>„The terms „symptomatic and aggressive“ disease correspond to a rapid deterioration</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>of clinical condition (clinical, biological and radiological signs) i.e., patients at urgent need of treatment.”</i></p> <p>Die Fachinformation nennt mit der Änderungsrate der Biomarkerspiegel sowie des Tumorstadiums beispielhafte Kriterien, die helfen, Patienten mit Bedarf für die Therapie und den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Therapie mit Vandetanib zu erkennen [13].</p> <p>Damit wurde der Begriff „aggressiv“ von der EMA rein klinisch definiert und überlässt die Entscheidung, welche Patienten einer dringenden Therapie bedürfen, dem behandelnden Arzt. Aus Sicht von AstraZeneca ist damit für die Teilpopulation „aggressiv und symptomatisch“ keine klare Abgrenzung möglich.</p> <p>2. Weiterhin sieht das IQWiG eine separate Auswertung der Zulassungspopulation innerhalb der Studie als „adäquat und zudem gut durchführbar“ an.</p> <p>Das IQWiG begründet dies damit, dass die Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ mit der zugelassenen Population „aggressiv und symptomatisch“ annähernd gleichzusetzen sei. Für die Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ hätte eine Auswertung durchgeführt werden können, da diese im Rahmen von post-hoc definierten Subgruppenanalysen durch die EMA definiert und mit betrachtet wurde, um die Konsistenz der Effektivitätsdaten zusätzlich zu prüfen.</p> <p>AstraZeneca ist überrascht vom Standpunkt des IQWiG, dass „symptomatisch</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und progressiv' eine akzeptable Näherung von ‚aggressiv und symptomatisch‘ ist.</p> <p>Auch die Teilpopulation mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung wurde nach der Auswertung der klinischen Studie post-hoc eingeführt. Für die der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegten Auswertungen zu dieser Teilpopulation war der Begriff „progressive Erkrankung“ definiert als Patienten mit Progression ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung. Die Entscheidung, ob zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie ein Progress vorlag, lag beim behandelnden Arzt und war nicht als Tumorprogress nach RECIST vorgegeben.</p> <p>Als „symptomatische“ Erkrankung wurde das Vorliegen von krankheitsbedingten Symptomen bei Studienbeginn definiert: Diarrhoe, Hautrötung, Müdigkeit, Schmerz, Atemwegssymptome, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie.</p> <p>Wie im EPAR ausgeführt [2] war aus Sicht der EMA der Begriff „progressiv“ nicht eindeutig, da sowohl Progression der Erkrankung gemäß RECIST als auch Progression gemäß klinischer und biologischer Kriterien unter diesem Begriff verstanden werden könnten.</p> <p>Die EMA wählte stattdessen den Begriff „aggressiv“, um die Anwendung von Vandetanib auf diejenigen Patienten einzugrenzen, die einer dringenden Therapie bedürfen. Mit dieser rein klinischen Definition für „aggressiv“, die die Entscheidung, welche Patienten einer dringenden Therapie bedürfen dem behandelnden Arzt überlässt, war für AstraZeneca nicht vorhersehbar, dass das IQWiG die Auswertung der Teilpopulation von „symptomatisch und progressiv“</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>als adäquate Näherung von „aggressiv und symptomatisch“ ansieht.</p> <p>Hätten wir diese Einschätzung im Vorfeld antizipieren können, so hätte AstraZeneca die Daten selbstverständlich vollumfänglich mitgeliefert. AstraZeneca folgt jedoch gern dem Vorschlag des IQWiG, die Population von Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung stellvertretend für die Zulassungspopulation vollumfänglich auszuwerten.</p> <p>Die vom IQWiG geforderten Daten legt AstraZeneca im Rahmen dieser Stellungnahme und in einem Addendum zum bereits eingereichten Modul 4 vor [1]. Die Daten belegen, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der Teilpopulation konsistent sind (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Übersicht der Endpunktauswertung in Studienpopulation und Population mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden sind</p> <table border="1" data-bbox="295 1050 1330 1294"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkte</th> <th colspan="3">Studienpopulation (N=331)</th> <th colspan="3">Teilpopulation progressive und symptomatische Erkrankung (N=186)</th> </tr> <tr> <th>Vandetanib</th> <th>Placebo</th> <th>HR / OR (KI)</th> <th>Vandetanib</th> <th>Placebo</th> <th>HR / OR (KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>30,5^s Monate</td> <td>19,3 Monate</td> <td>HR=0,46 (0,31; 0,69)</td> <td>28^s Monate</td> <td>16 Monate</td> <td>HR=0,47 (0,29; 0,77)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Studienpopulation (N=331)			Teilpopulation progressive und symptomatische Erkrankung (N=186)			Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)	Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)	PFS	30,5^s Monate	19,3 Monate	HR=0,46 (0,31; 0,69)	28^s Monate	16 Monate	HR=0,47 (0,29; 0,77)	
Endpunkte	Studienpopulation (N=331)			Teilpopulation progressive und symptomatische Erkrankung (N=186)																		
	Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)	Vandetanib	Placebo	HR / OR (KI)																
PFS	30,5^s Monate	19,3 Monate	HR=0,46 (0,31; 0,69)	28^s Monate	16 Monate	HR=0,47 (0,29; 0,77)																

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TWP	7,9 Monate	3,3 Monate	HR=0,61 (0,43; 0,87)	11,1 Monate	3,4 Monate	HR=0,62 (0,39; 0,99)
	ORR	45,0%	13,0%*	OR=5,48 (2,99; 10,79)	44,4%	16,7%**	OR=4,00 (1,93; 9,01)
	Anspre- chen CTN	69,3%	3%	OR=72,86 (26,22; 303,2)	67,5%	3,3%	OR=60,12 (17,68; 378,0)
	Anspre- chen CEA	51,5%	2%	OR=52,03 (15,95; 320,3)	56%	0%	OR=103,34 (6,25; 1707,88)
	Rate uner- wünsch- ter Er- eignisse	99,6%	90,9%	OR=23,00 (2,87; 184,16)	100%	95%	OR=15,67*** (0,80; 308,48)
<p>§Schätzung nach Anpassung eines Weibull-Modells, Median zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht</p> <p>*Eingeschlossen 12 Pat, die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein Tumoransprechen zeigten.</p> <p>** Eingeschlossen 9 Pat., die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase ein Tumoransprechen zeigten.</p> <p>***Berechnet nach Durchführung einer Woolf-Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel)</p>							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PFS: Progressionsfreies Überleben, TWP: Time to Worsening of Pain (Zeit bis zur Schmerzprogression); ORR: Overall Response Rate (Ansprechrate); CTN: Calcitonin; CEA: Carcinoembryonales Antigen</p> <p>Wir geben jedoch zu bedenken, dass der statistische Analyseplan einer Studie für die Gesamtpopulation einer Studie und die vorab definierten Subgruppen definiert ist. Zusätzliche retrospektive Analysen sollten nur mit größter Vorsicht interpretiert werden, besonders bei den hier vorliegenden geringen Patientenzahlen, da jede Subgruppenanalyse das Risiko eines falsch positiven Zufallsbefundes erhöht, der keine Relevanz besitzt.</p> <p>Wir bitten den G-BA um Bewertung dieser nachgereichten Analysen und um Berücksichtigung der Ergebnisse bei seiner Entscheidung.</p>	
Seite 5, Zeile 16-19	<p>Konsistenz der Ergebnisse für Teil- und Gesamtpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Abgrenzung der Zulassungspopulation aufgrund der auf Individualentscheidung des behandelnden Arztes beruhenden Definition für den Begriff „aggressiv“ nicht eindeutig. Es schien jedoch angemessen, die Daten für die Studienpopulation auf die Zulassungspopulation zu übertragen, weil die Raten an Patienten mit Progression sowie mit Symptomen zur Baseline und/oder im Studienverlauf beide >80% lagen und die EMA die Effektivität auf Basis der Gesamtpopulation bewertet hat [13].</p> <p>Die Studie 58 wurde in einem randomisierten, doppelblinden, placebokontroll-</p>	<p>Das Addendum zum bereits eingereichten Modul 4 wurde für diese Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zu-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lierten Design durchgeführt, unter Berücksichtigung und Würdigung einer für diese seltene Erkrankung sehr großen Patientenzahl, um eine höchstmögliche Objektivierbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. In der Studie waren zu Baseline 68% der Patienten symptomatisch, 57% hatten einen erhöhten Calcitoninwert, 95% waren in einer metastasierten Situation, 40% hatten bereits eine Vortherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten, 83% hatten eine progressive Erkrankung. Über 90% der Patienten <u>in beiden Armen</u> litten im Verlauf der Studie an unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Die Raten an Patienten mit Progression sowie mit Symptomen zur Baseline und/oder im Studienverlauf lagen beide >80%. Dies ließ aus Sicht von AstraZeneca den Schluss zu, dass sich das Kriterium „aggressiv und symptomatisch“ näherungsweise auf die Mehrzahl der Patienten übertragen ließ. Da der Begriff „aggressiv“ durch die EMA rein klinisch definiert wurde und Konsistenztests zeigen konnten, dass sich die Effektivitätsergebnisse für die Gesamtpopulation sowohl auf prä-spezifizierte als auch auf post-hoc definierte Subpopulationen übertragen ließen, konnte AstraZeneca davon ausgehen, dass die Studienpopulation die Zulassungspopulation in angemessener Weise widerspiegelt.</p> <p>In einem Addendum zum bereits eingereichten Modul 4 vom 14.03.2012 [7] legt AstraZeneca die vom IQWiG geforderten Daten für die Subgruppe „symptomatisch und progressiv“ vor. Die Daten der post-hoc Auswertung für „progressive und symptomatische“ Patienten sind konsistent mit den Daten der Gesamtpopulation der Studie. Es ergeben sich keine Hinweise, dass sich Patienten der Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ von der</p>	<p>satznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation der übrigen Patienten hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit unterscheidet. Dies wurde durch Interaktionstests für die Effektivitäts- ebenso wie für die Sicherheitsendpunkte überprüft (siehe Tabelle 4-80 im Addendum zum Modul 4 vom 06.07.2012) [7].</p> <p>Eine gemeinsame Auswertung dieser beiden Teilpopulationen war und ist somit gerechtfertigt, die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung sind daher relevant und lassen sich für die Beurteilung durch den G-BA ohne Einschränkungen verwenden.</p>	
Seite 17, Zeile 1-6 und Abb. 1 „kombi- nierter Endpunkt“	<p>Abweichende Interpretation eines kombinierten Endpunktes PFS und ORR durch das IQWiG</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG nimmt in seiner Nutzenbewertung Stellung zur Abbildung 1 auf Seite 17 der Nutzenbewertung. Aus Sicht des Instituts zeigt die Abbildung 1 den Behandlungseffekt auf einen sogenannten kombinierten Endpunkt PFS und ORR für vier Ad-hoc spezifizierte Subgruppen basierend auf dem EPAR (Seite 42) [2].</p> <p>Hier liegt ein Missverständnis bei der Interpretation der Abbildung aus dem EPAR vor (siehe dort Seite 42; <i>Figure 3: PFS and ORR for 4 Ad Hoc Subgroups based on disease status</i>), da diese keinen kombinierten Endpunkt abbildet. Die Abbildung im EPAR stellt links den Forest Plot für das PFS und rechts die tabellarische Listung der Prozentwerte für die ORR der einbezoge-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen Patientenpopulation dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Abbildung 1 in der IQWiG Nutzenbewertung [6] für Vandetanib bildet links den Forest Plot für den Endpunkt PFS und rechts die Prozentwerte für den Endpunkt ORR in den 4 Ad-hoc definierten Subgruppen „Progressiv vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch oder Progressiv vs. übrige Patienten“ und „Symptomatisch und Progressiv vs. übrige Patienten“ ab. Die korrekte Abbildung im EPAR diene der Konsistenzprüfung der genannten Subgruppen.</p>	
Seite 20, Zeile 5-6	<p>Zahlenangaben im EPAR zur Addition der ITT-Population weisen Lücken auf</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Angaben zu den Patientenzahlen und weitere „Zahlenangaben im EPAR beim Versuch der Addition Lücken aufweisen“. Das IQWiG zitiert hierzu, dass laut den Ausführungen im EPAR 25 Patienten aus Studie 58 ein ausschließlich symptomatisches MTC hatten, 64 litten unter einer ausschließlich progressiven Erkrankung, bei 185 Patienten war die Erkrankung sowohl progressiv als auch symptomatisch.</p> <p>Die genannten Gruppen und Zahlen bildeten an dieser Stelle jedoch nicht die gesamte Studienpopulation ab und sind nicht geeignet, die komplette Patientenzahl zu extrapolieren. Im EPAR [2] wird auf Seite 42 über dem Forest Plot zu den 4 ad-hoc Subgruppen „Progressiv vs. übrige Patienten“, „Symptoma-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tisch vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch oder Progressiv vs. übrige Patienten“ und „Symptomatisch und Progressiv vs. übrige Patienten“ zu der Größe einzelner Patientengruppen Stellung genommen.</p> <p>Für den Zweck dieser Auswertung wurden „progressiv“ und „symptomatisch folgendermaßen definiert:</p> <p>„Progressiv“: Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline (Studienbeginn) gemäß Angabe durch den Studienarzt.</p> <p>„Symptomatisch“: Patienten mit MTC typischer Symptomatik: Diarrhoe, Flushing, Fatigue, Schmerzen, Atemwegssymptome, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie zur Baseline. (Abschnitt 4.2.2 im Addendum zum Modul 4 vom 06.07.2012) [1].</p> <p>Zusammenfassend gibt der Absatz im EPAR für 306 Patienten eine bekannte symptomatische oder progressive Erkrankung an, 12 Patienten wiesen keine MTC-typischen Symptome und keine Progression innerhalb der letzten 12 Monate auf, und für 6 Patienten wird die Information zur Progression als fehlend angegeben. Die korrekte Anzahl an Patienten mit symptomatischer oder progressiver Erkrankung ist 307.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die 4 die ad-hoc definierten Subgruppen „Progressiv vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch oder Progressiv vs. übrige Patienten“ und „Symptomatisch und Progressiv vs. übrige Patienten“ wurden für die Auswertung folgendermaßen definiert:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>„Progressiv“: Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline (Studienbeginn) gemäß Angabe durch den Studienarzt.</p> <p>„Symptomatisch“: Patienten mit Diarrhoe, Flushing, Fatigue, Schmerzen, Atemwegssymptomen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie zur Baseline. (Abschnitt 4.2.2 im Addendum zum Modul 4 vom 06.07.2012) [1]</p> <p>Die korrekten Patientenzahlen für die gesamte Patientenpopulation in der Studie 58 und für die 4 die ad-hoc definierten Subgruppen „Progressiv vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch vs. übrige Patienten“, „Symptomatisch oder Progressiv vs. übrige Patienten“ und „Symptomatisch und Progressiv vs. übrige Patienten“ nach dieser Definition sind wie folgt:</p> <table border="1" data-bbox="295 963 1122 1327"> <tbody> <tr> <td>Alle Patienten</td> <td>331</td> </tr> <tr> <td>Progressive Erkrankung zur Baseline</td> <td>272</td> </tr> <tr> <td>Übrige Patienten (ohne progressive Erkrankung zur Baseline)</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Progressionsstatus nicht angegeben</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Symptomatische Erkrankung zur Baseline*</td> <td>226</td> </tr> </tbody> </table>	Alle Patienten	331	Progressive Erkrankung zur Baseline	272	Übrige Patienten (ohne progressive Erkrankung zur Baseline)	53	Progressionsstatus nicht angegeben	6	Symptomatische Erkrankung zur Baseline*	226	
Alle Patienten	331											
Progressive Erkrankung zur Baseline	272											
Übrige Patienten (ohne progressive Erkrankung zur Baseline)	53											
Progressionsstatus nicht angegeben	6											
Symptomatische Erkrankung zur Baseline*	226											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1" data-bbox="295 529 1122 1038"> <tr> <td>Übrige Patienten (ohne symptomatische Erkrankung zur Baseline*)</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Symptomatisch* oder progressiv zur Baseline</td> <td>307</td> </tr> <tr> <td>Übrige Patienten</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Ohne Angabe für Progression</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Symptomatisch* und progressiv zur Baseline</td> <td>186</td> </tr> <tr> <td>Übrige Patienten</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>Ohne Angabe für Progression</td> <td>6</td> </tr> </table> <p data-bbox="295 1058 743 1082">*MTC-typische Symptome gemäß o.g. Kriterien</p> <p data-bbox="295 1102 1330 1394">Weiterhin ist anzumerken, dass möglicherweise Patienten mit Progression nach Tumormarkerverdopplungszeit hier nicht berücksichtigt wurden, da den Studienärzten keine Vorgabe für die Beurteilung der Progression gemacht wurde. Ebenso wurden für diese Auswertungen nicht alle Patienten mit Symptomen zur Baseline erfasst, da das Kriterium „symptomatisch“ gemäß typischen MTC-Symptomen eingegrenzt wurde und Patienten mit sonstigen Beschwerden nicht berücksichtigt wurden. In der Studie 58 hatten z.B. 24% der Patienten zur Baseline Beschwerden des psychiatrischen Formenkreises (Schlafstörungen, Angst, Depressionen).</p>	Übrige Patienten (ohne symptomatische Erkrankung zur Baseline*)	105	Symptomatisch* oder progressiv zur Baseline	307	Übrige Patienten	18	Ohne Angabe für Progression	6	Symptomatisch* und progressiv zur Baseline	186	Übrige Patienten	139	Ohne Angabe für Progression	6	
Übrige Patienten (ohne symptomatische Erkrankung zur Baseline*)	105															
Symptomatisch* oder progressiv zur Baseline	307															
Übrige Patienten	18															
Ohne Angabe für Progression	6															
Symptomatisch* und progressiv zur Baseline	186															
Übrige Patienten	139															
Ohne Angabe für Progression	6															

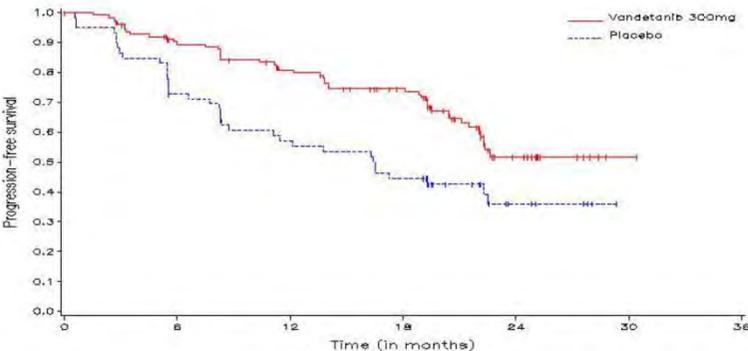
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend gibt die Auswertung für die EMA nach „progressiv“ und „symptomatisch“ nicht notwendigerweise alle Patienten mit Progression oder Symptomen zur Baseline wider, wurde aber als geeignet angesehen, um eine Subpopulation für die genannten Auswertungen zu definieren.</p>	
Seite 12, Zeile 16-17	<p>Zusatznutzen von Vandetanib wird anhand von relevanten Endpunkten in der Studien- und der Zulassungspopulation belegt</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG nimmt im Abschnitt zu Fragestellung / Einschlusskriterien Stellung zu den in der Studie 58 untersuchten Endpunkten. Es weist darauf hin, dass sich für mehrere der im Dossier als patientenrelevant dargestellten Endpunkte die Patientenrelevanz nicht unmittelbar ergäbe, ohne dies auf konkrete Endpunkte zu beziehen.</p> <p>Wir möchten deshalb hier nochmals auf den besonderen Stellenwert hinweisen, den die Studie 58 in der Indikation fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC hat. Dies war mit 331 Patienten die erste Studie dieser Größe in dieser seltenen Erkrankung und die erste Studie mit einem Phase III Studiendesign, randomisiert, doppelt verblindet und mit zentralem Review für die Effektivitätsendpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechrate. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben. Dieser Endpunkt wurde regulatorisch von EMA und FDA akzeptiert, weil er angemessen objektivierbar, klinisch relevant, innerhalb eines begrenzten Zeitraumes mit einer realistischen Anzahl an Patienten zu erheben ist, und weil er nicht durch Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Sekundäre Endpunkte zur Messung der</p>	<p>Für Vandetanib gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Die Begründung dafür liegt in der Nichterfüllung der Anforderungen für die Einreichung von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA.</p>

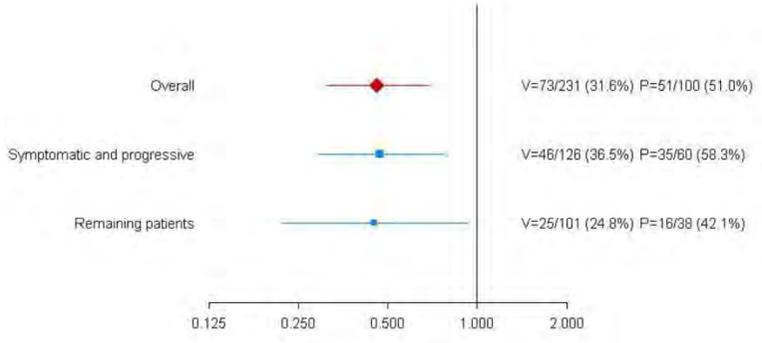
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität waren die Zeit bis zur Schmerzprogression, die objektive Ansprechrate, sowie die unerwünschten Ereignisse und die Tumormarker CTN und CEA (im Folgenden hier nicht weiter diskutiert).</p> <p>Eine ausführlichere Diskussion zu den Endpunkten wird im Folgenden und im beigefügten Addendum zum Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) [1] dargelegt.</p> <p>Primärer Studienendpunkt PFS</p> <p>Operationalisierung: Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST 1.0 (<i>Response Evaluation Criteria for Solid Tumors</i>, Version 1.0) oder Tod. Um den Endpunkt zu erhärten, wurde hierfür ein zentraler Review-Prozess durchgeführt, Tumorkontrolluntersuchungen erfolgten planmäßig alle 12 Wochen (oder früher, wenn der behandelnde Arzt dies als geboten ansah).</p> <p>Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. In der Studienpopulation betrug das progressionsfreie Überleben unter Vandetanib 30,5 Monate gegenüber 19,3 Monaten in der Placebogruppe (HR=0,46; KI 0,31; 0,69; p=0,0001). b. In der post-hoc berechneten Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung betrug das progressionsfreie Überleben 28 Monate (geschätzt) in der mit Vandetanib behandelten Gruppe versus 16 Monaten unter Pla- 	<p>Das Addendum zum bereits eingereichten Modul 4 wurde für diese Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

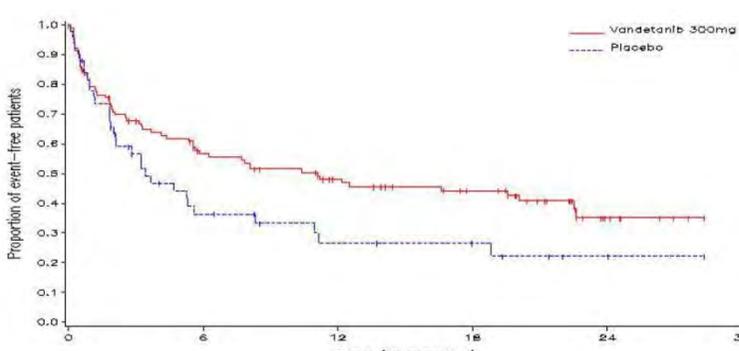
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>cebo (HR=0,47; KI 0,29; 0,77; p=0,0024).</p>  <table border="1" data-bbox="309 1040 1146 1104"> <thead> <tr> <th>n at months</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vandetanib 300mg</td> <td>126</td> <td>105</td> <td>91</td> <td>75</td> <td>19</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>60</td> <td>42</td> <td>32</td> <td>25</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)</p>	n at months	0	6	12	18	24	30	36	Vandetanib 300mg	126	105	91	75	19	1	0	Placebo	60	42	32	25	8	0	0	
n at months	0	6	12	18	24	30	36																			
Vandetanib 300mg	126	105	91	75	19	1	0																			
Placebo	60	42	32	25	8	0	0																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abb. 4: Forest Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Gesamtpopulation, Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung und Restpopulation</p> <p>Patientenrelevanz: Die Verlängerung des PFS bedeutet einen Wachstumsstopp des Tumors bzw. der Metastasen für ca. ein Jahr und damit für die betroffenen Patienten einen langen Zeitraum, in dem sie sich in einer annähernd stabilen gesundheitlichen Situation befinden, die perspektivisch nicht von Hoffungslosigkeit ohne therapeutische Option außerhalb klinischer Studien geprägt ist. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist nach Ansicht von AstraZeneca vor dem Hintergrund des unausweichlichen Fortschreitens der Erkan-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kung ein patientenrelevanter Endpunkt, der sich direkt in das Hinauszögern zunehmender progressionsbedingter Morbidität überträgt, den Patienten über die Wirksamkeit der Therapie informiert und ein Frühindikator für den patientenrelevanten Endpunkt „Schmerz“ ist.</p> <p>Sekundärer Endpunkt TWP</p> <p>Operationlisierung: Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory (Short Form)</i>) sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opiatanalgetika, erhoben.</p> <p>Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. In der Studienpopulation betrug die Zeit bis zur Schmerzprogression 7,9 Monate unter Vandetanib gegenüber 3,3 Monaten in der Placebogruppe (HR=0,62; KI 0,43; 0,87; p=0,0062). Dies bedeutet eine Verzögerung der Schmerzprogression um 4,6 Monate für die Vandetanib-Patienten. b. In der Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung betrug die Zeit bis zur Schmerzprogression 11,1 Monate unter Vandetanib gegenüber 3,4 Monaten in der Placebogruppe (HR=0,62; KI 0,39; 0,99; p=0,0446). Dies bedeutet eine 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																					
	<p>Verzögerung der Schmerzprogression um 7,7 Monate für die Vandetanib-Patienten.</p>  <table border="1" data-bbox="313 1069 1142 1133"> <thead> <tr> <th>n at months</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vandetanib 300mg</td> <td>126</td> <td>54</td> <td>39</td> <td>29</td> <td>7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>60</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)</p> <p>Patientenrelevanz: Dies bedeutet, dass die Patienten der Vandetanib-Gruppe</p>	n at months	0	6	12	18	24	30	Vandetanib 300mg	126	54	39	29	7	0	Placebo	60	14	8	6	2	0	
n at months	0	6	12	18	24	30																	
Vandetanib 300mg	126	54	39	29	7	0																	
Placebo	60	14	8	6	2	0																	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fast 8 Monate länger leben konnten, bevor sich Schmerzen entwickeln, eine Schmerzprogression eintrat oder eine Erhöhung der Opiatdosis nötig wurde, um die Schmerzen zu kontrollieren. Der Effekt war in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung numerisch sogar deutlich ausgeprägter als in der Gesamtpopulation. Die Verzögerung von Schmerz und damit von zunehmendem Leiden für einen erheblichen Zeitraum muss in diesem Krankheitsstadium als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.</p> <p>Endpunkt ORR</p> <p>Operationalisierung: Die objektive Ansprechrage (Overall Response Rate, ORR) wurde als der Anteil der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen (gemäß RECIST) im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zur Progression einem kompletten Ansprechen oder partiellen Ansprechen entspricht operationalisiert.</p> <p>Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> c. Eine partielle Remission erreichten 45% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe und nur 13% der Patienten auf Placebo in der Studienpopulation (OR 5,48; KI 2,99;10,79; p<0,0001). Von den 13 Patienten im Placeboarm mit einer Remission 12 Patienten diese erst in der offenen Behandlungsphase nach Umstellen auf Vandetanib. 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
	<p>d. In der Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erreichten eine partielle Remission 44,4% der Patienten auf Vandetanib und 16,7% der Patienten auf Placebo (OR 4,00; KI 1,93;9,01; p=0,0001). Für 9 der 10 im Placebo-Arm ansprechenden Patienten traf dies erst in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib zu.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ansprech-Status</th> <th>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</th> <th>Vandetanib 300 mg (N=126)</th> <th>Placebo (N=60)</th> <th>Total (N=186)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Ansprechen N (%)</td> <td>Total</td> <td>56 (44,4)</td> <td>10 (16,7)^a</td> <td>66 (35,5)</td> </tr> <tr> <td>Komplettes Ansprechen</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Partielles Ansprechen</td> <td>56 (44,4)</td> <td>10 (16,7)^a</td> <td>66 (35,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kein Ansprechen N (%)</td> <td>Total</td> <td>70 (55,6)</td> <td>50 (83,3)</td> <td>120 (64,5)</td> </tr> <tr> <td>Stabile Erkrankung ≥8 Wochen</td> <td>62 (49,2)</td> <td>42 (70,0)</td> <td>104 (55,9)</td> </tr> <tr> <td>Progressive Erkrankung</td> <td>7 (5,6)</td> <td>6 (10,0)</td> <td>13 (7,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)	Ansprechen N (%)	Total	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)	Komplettes Ansprechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Partielles Ansprechen	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)	Kein Ansprechen N (%)	Total	70 (55,6)	50 (83,3)	120 (64,5)	Stabile Erkrankung ≥8 Wochen	62 (49,2)	42 (70,0)	104 (55,9)	Progressive Erkrankung	7 (5,6)	6 (10,0)	13 (7,0)	
Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)																													
Ansprechen N (%)	Total	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)																													
	Komplettes Ansprechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)																													
	Partielles Ansprechen	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)																													
Kein Ansprechen N (%)	Total	70 (55,6)	50 (83,3)	120 (64,5)																													
	Stabile Erkrankung ≥8 Wochen	62 (49,2)	42 (70,0)	104 (55,9)																													
	Progressive Erkrankung	7 (5,6)	6 (10,0)	13 (7,0)																													

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Nicht erhebbar	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)	
<p>Patientenrelevanz: Mit dem Endpunkt objektive Ansprechrate konnte eine Verringerung der Tumorlast durch Vandetanib gezeigt werden. Hierbei handelt es sich um einen Parameter, der unmittelbar für reduzierte Morbidität steht, wobei das Wissen um ein Tumoransprechen und die Reduktion der Tumormasse bzw. der Metastasen nicht nur eine Verbesserung der körperlichen Situation bedeuten kann, sondern auch durch die psychische Entlastung einen direkten Nutzen für den Patienten nach unserer Auffassung darstellt. (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) [7].</p> <p>3. Endpunkt Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse wurden im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis operationalisiert.</p> <p>Ergebnisse im Vergleich Studienpopulation und Teilpopulation:</p> <p>a. In der Studienpopulation hatten fast 100% der Vandetanib-Patienten unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu 91% der Pati-</p>						

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten im Placebo-Arm. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei knapp 31% versus 13% der Patienten auf. Zum Absetzen der Studienmedikation führten 12% und 3% der Ereignisse.</p> <p>b. In der post-hoc definierten Teilpopulation der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung traten im Vandetanib-Arm bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse auf (100%), im Placebo-Arm bei 95% der Patienten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32% und 17% der Patienten auf, zu einem Absetzen der Studienmedikation führten unerwünschte Ereignisse bei 12% und 2% der Patienten.</p> <p>Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation und Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)</p>	

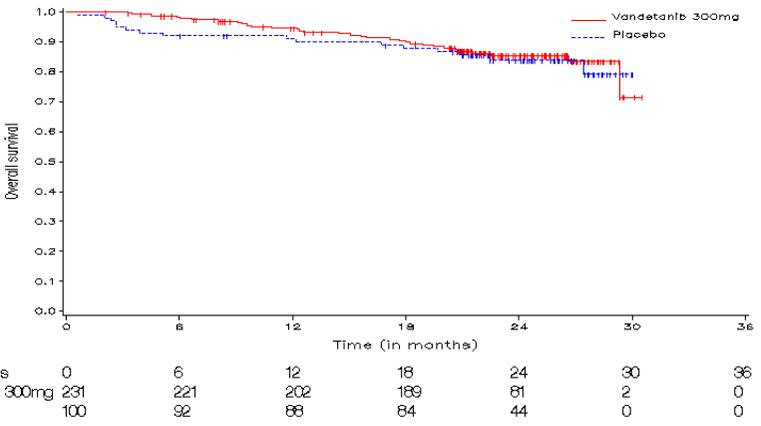
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<table border="1" data-bbox="324 566 1176 1077"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Unerwünschte Ereignisse (UEs)</th> <th colspan="3">Studienpopulation (Sicherheitspopulation, n=330)</th> <th colspan="3">Teilpopulation (Sicherheitspopulation, n=186)</th> </tr> <tr> <th>Vandetanib (n=231)</th> <th>Placebo (n=99)</th> <th>Gesamt (n=330)</th> <th>Vandetanib (n=126)</th> <th>Placebo (n=60)</th> <th>Gesamt (n=186)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jegliche UEs</td> <td>230 (99,6)</td> <td>90 (90,9)</td> <td>320 (97,0)</td> <td>126 (100,0)</td> <td>58 (94,9)</td> <td>182 (98,4)</td> </tr> <tr> <td>Jegliche schwere UEs</td> <td>71 (30,7)</td> <td>13 (13,1)</td> <td>84 (25,5)</td> <td>40 (31,7)</td> <td>10 (16,9)</td> <td>50 (27,0)</td> </tr> <tr> <td>UEs, die zum Absetzen der Med. führten</td> <td>28 (12,2)</td> <td>3 (3,0)</td> <td>31 (9,4)</td> <td>15 (11,9)</td> <td>1 (1,7)</td> <td>16 (8,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1157 1332 1396">Patientenrelevanz: Unerwünschte Ereignisse traten <u>in beiden</u> Behandlungsgruppen bei über 90% der Patienten auf und sind damit in der Indikation fortgeschrittenes und metastasiertes MTC sehr häufig. Jedoch waren die Ereignisraten unter Vandetanib nochmals höher als unter Placebo, woraus sich für die Patienten im Vandetanib-Arm ein höherer Schaden im Bezug auf unerwünschte Ereignisse ableiten lässt. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei ca. 31% der Patienten im Vandetanib-Arm auf, unter Placebo nur bei 13% (Ge-</p>			Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Studienpopulation (Sicherheitspopulation, n=330)			Teilpopulation (Sicherheitspopulation, n=186)			Vandetanib (n=231)	Placebo (n=99)	Gesamt (n=330)	Vandetanib (n=126)	Placebo (n=60)	Gesamt (n=186)	N (%)							Jegliche UEs	230 (99,6)	90 (90,9)	320 (97,0)	126 (100,0)	58 (94,9)	182 (98,4)	Jegliche schwere UEs	71 (30,7)	13 (13,1)	84 (25,5)	40 (31,7)	10 (16,9)	50 (27,0)	UEs, die zum Absetzen der Med. führten	28 (12,2)	3 (3,0)	31 (9,4)	15 (11,9)	1 (1,7)	16 (8,6)
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Studienpopulation (Sicherheitspopulation, n=330)			Teilpopulation (Sicherheitspopulation, n=186)																																							
	Vandetanib (n=231)	Placebo (n=99)	Gesamt (n=330)	Vandetanib (n=126)	Placebo (n=60)	Gesamt (n=186)																																					
N (%)																																											
Jegliche UEs	230 (99,6)	90 (90,9)	320 (97,0)	126 (100,0)	58 (94,9)	182 (98,4)																																					
Jegliche schwere UEs	71 (30,7)	13 (13,1)	84 (25,5)	40 (31,7)	10 (16,9)	50 (27,0)																																					
UEs, die zum Absetzen der Med. führten	28 (12,2)	3 (3,0)	31 (9,4)	15 (11,9)	1 (1,7)	16 (8,6)																																					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>samtpopulation) und 17% (Teilpopulation). Dennoch brachen sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation nur 12% der Patienten die Behandlung mit Vandetanib wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind durch medizinische Interventionen in den meisten Fällen gut beherrschbar. Entsprechend muss der Nutzen der Therapie gegen das potentielle Risiko für die Patienten unter Berücksichtigung des akuten Behandlungsbedarfs sorgfältig abgewogen werden.</p> <p>4. Endpunkt Gesamtüberleben:</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Auswertung waren 15% der Patienten verstorben. Daher kann hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch keine Aussage getroffen werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	 <table border="1" data-bbox="302 933 1153 997"> <thead> <tr> <th>n at months</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vandetanib 300mg</td> <td>231</td> <td>221</td> <td>202</td> <td>189</td> <td>81</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>100</td> <td>92</td> <td>88</td> <td>84</td> <td>44</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1037 1299 1109">Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (ITT-Population in der Studienpopulation)</p> <p data-bbox="291 1197 1332 1268">Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde die Teilpopulation für diesen Endpunkt noch nicht gesondert ausgewertet.</p> <p data-bbox="291 1316 1332 1380">Die finale Analyse der Daten für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn 50% der Studienpatienten verstorben sind. Da jedoch allen Patienten nach dem</p>	n at months	0	6	12	18	24	30	36	Vandetanib 300mg	231	221	202	189	81	2	0	Placebo	100	92	88	84	44	0	0	
n at months	0	6	12	18	24	30	36																			
Vandetanib 300mg	231	221	202	189	81	2	0																			
Placebo	100	92	88	84	44	0	0																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progress aus ethischen Gründen die Möglichkeit gegeben wurde, in der offenen Nachbeobachtungsphase Vandetanib einzunehmen, muss davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt einem erheblichen Bias unterworfen sein wird. Im Placebo-Arm wechselten 58% der Patienten in der offenen Studienphase auf Vandetanib (im Vandetanib-Arm setzten 19% die Behandlung nach Progress fort). Durch diese Cross-Over Option wurde die besondere Situation der MTC-Patienten berücksichtigt, denen im Anschluss an die Studie keine weitere, zugelassene Therapie zur Verfügung stand. Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist hingegen unabhängig vom Cross-Over und nach Sicht von AstraZeneca in diesem Krankheitsbild und –stadium die best-verfügbare Evidenz.</p> <p>Zusammenfassend untersucht die Zulassungsstudie aus Sicht von AstraZeneca eine Reihe von relevanten Morbiditätsendpunkten, die sich zur Bewertung des Nutzens dieses neuen Medikamentes eignen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass den betroffenen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung mit Vandetanib die erste zugelassene zielgerichtete Behandlung zur Verfügung steht.</p>	
Seite 16, Zeile 21-23	<p>Berücksichtigung der therapieassoziierten Risiken von Vandetanib</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hebt in seiner Nutzenbewertung hervor, dass die EMA „aufgrund der therapieassoziierten Risiken“ eine Einschränkung der Indikation vorgenommen hat, „um eine positive Nutzen-Risiko-Balance herzustellen“.</p> <p>Dies ist richtig, die Einschränkung der Population auf die zugelassene Indi-</p>	Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa® bei Patienten ohne <i>Rearranged during Transfection</i> -(RET)-Mutationsstatus. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel min-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kation erfolgte allein durch die Abwägung allgemeiner klinischer Überlegungen und nicht aufgrund einer formalen, quantitativen Risk-Benefit-Analyse in den Teilpopulationen „symptomatisch und progressiv“ und „nicht symptomatisch und progressiv“, wobei für den Nutzen- wie auch die Risikobewertung von der EMA die gesamte Studienpopulation herangezogen wurde.</p> <p>Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen in der Studienpopulation trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Vandetanib- versus Placebo-Gruppe betrug 99,6% bzw. 90,9%. Dies legt nahe, dass krankheitsbedingte Symptome beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC sehr häufig sind, jedoch trägt die Therapie mit Vandetanib nochmals relevant zur Rate an unerwünschten Ereignissen bei.</p> <p>In der post-hoc definierten Subgruppe der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung traten im Vandetanib-Arm bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse auf (100%), im Placebo-Arm bei 95% der Patienten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32% und 17% der Patienten auf, zu einem Absetzen der Studienmedikation führten unerwünschte Ereignisse bei 12% und 2% der Patienten. QTc Verlängerungen > 500 Millisekunden traten bei 11 mit Vandetanib-Patienten in dieser Subgruppe auf, bei einem Patienten führte dies zu einem schweren unerwünschten Ereignis. Auch hinsichtlich der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ergab sich somit kein signifikanter Unterschied in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung im Vergleich mit der gesamten Studienpopulation.</p> <p>Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind durch medi-</p>	<p>destens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zinische Interventionen in den meisten Fällen gut beherrschbar. Das potenzielle Risiko einer QTc-Verlängerung sowie von Torsade de Pointes ist durch Warnhinweise in der Fachinformation berücksichtigt worden, darüber hinaus wurde ein <i>Risk-Management-Plan</i> für Vandetanib in Kraft gesetzt, der Informationsmaterialien für Patienten und Schulungsmaterialien für die auf die Therapie spezialisierten und von AstraZeneca geschulten Ärzte beinhaltet.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca hat die EMA mit ihrer Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung das Nutzen-Risiko-Profil von Vandetanib angemessen berücksichtigt. Für die Patienten, bei denen durch die Aggressivität ihrer Erkrankung ein akuter Handlungsbedarf besteht, steht mit Vandetanib eine Therapie zur Verfügung, die unter Abwägung aller potentiellen Risiken und bei Beachtung der Sicherheitshinweise einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten aufweist.</p>	
Seite 14, Zeile 2-21, (Abschnitt 2.7.2.2.2)	<p>Eingeschränkte Möglichkeit der Strahlentherapie bei BSC</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hebt in seiner Nutzenbewertung hervor, dass die Anwendung von Strahlentherapie in der Studie nur eingeschränkt möglich gewesen sei. Dies stelle aus Sicht des Instituts „ggf. eine Limitation bei der Ergebnisinterpretation“ dar. Dabei bezieht sich das Institut auf die Antwort des G-BA beim Beratungsgespräch, bei dem dieser die externe Strahlentherapie als BSC-Maßnahme auflistet.</p> <p>AstraZeneca vertritt hier eine andere Auffassung. Der G-BA hat ausdrücklich in</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seiner weiteren Erläuterung darauf verwiesen, dass es sich bei den aufgezählten Maßnahmen um Beispiele handelt und diese „weder eine abschließende Aufzählung noch eine Wertung im Sinne der Evidenz“ darstellen [14].</p> <p>Wie im Modul 3 auf Seite 15 [9] im Abschnitt „Perkutane Strahlentherapie“ dargelegt, hat die Strahlentherapie beim MTC nur einen geringen therapeutischen Stellenwert und ist individuellen Fällen vorbehalten. Im Rahmen der Palliation wird eine Strahlentherapie auch beim MTC eingesetzt, da sie sich u.a. zur symptomatischen Behandlung von Knochenmetastasen eignet. Im Rahmen des Delphi-Panels, das zur Informationsgewinnung für das Nutzendossier durchgeführt wurde, gaben die befragten Experten an, dass 29% ihrer Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC als ergänzende Maßnahme eine Strahlentherapie erhielten (Seite 45) [9].</p> <p>Das Protokoll der Studie 58 erlaubte eine palliative Strahlentherapie zur Behandlung von Symptomen während der Studie. Ausgeschlossen war jedoch die Bestrahlung von Zielläsionen, die zur Kontrolle des Tumorwachstums nach RECIST bestimmt worden waren.</p> <p>Diese Einschränkung der Bestrahlung von Zielläsionen ist im Rahmen der Durchführung von Studien aus Sicht von AstraZeneca erforderlich, um zu gewährleisten, dass die Tumorkontrolluntersuchungen nach RECIST den Effekt der zu untersuchenden Behandlung abbilden und nicht den Effekt einer anderen zusätzlichen Behandlung.</p> <p>Metastasen, die nicht als Zieltumoren für die Tumorkontrolluntersuchungen bestimmt worden waren, konnten während der Studie palliativ bestrahlt wer-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den. Hier gab das Protokoll lediglich vor, dass dies nur so lange innerhalb der Studienbehandlung erlaubt war, wie diese Nicht-Zielläsionen nicht erheblich größer geworden waren und damit gemäß den Tumorkontrollkriterien nach RECIST einen Progress konstituierten. Patienten, bei denen ein Tumorprogress vorlag, fielen gemäß dem Protokoll aus dem aktiven Teil der Studie heraus und konnten im Anschluss an die Studie nach der Entscheidung des behandelnden Arztes bestrahlt werden. Sechs Patienten in der Zulassungsstudie erhielten als erste Folgetherapie nach der Studie eine Strahlentherapie.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist dies eine angemessene Einschränkung im Sinne der Studienpatienten, da die Bestrahlung von Nicht-Zielläsionen im Rahmen der Studie gestattet war und AstraZeneca vermeiden wollte, dass eine palliative Strahlentherapie von Zielläsionen das gemessene Ergebnis der Tumorkontrolluntersuchungen beeinflussen könnte. Nach Progression war auch die Strahlenbehandlung der Zielläsionen möglich.</p>	
Seite 27, Zeile 43-44 bis Seite 28, Zeile 1	<p>Kosten der Therapie für die GKV</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass es ihm nicht möglich ist, eine „Kostenberechnung“ der medikamentösen Therapie von BSC nachzuvollziehen, da weder „Wirkstoffe innerhalb der medikamentösen Therapie von BSC noch ihre Preise“ von AstraZeneca angegeben worden seien.</p> <p>Es existiert keine Evidenz zu den Ressourcenverbräuchen bei der Behandlung</p>	<p>Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care (BSC) durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.2.2 sind die in der Versorgungsroutine zu diesem</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von MTC Patienten. Im vorliegenden Fall musste folglich auf ein Expertenpanel zurückgegriffen werden, die im Rahmen einer Delphi-Befragung eine Abschätzung aufgrund ihrer vorliegenden Erfahrung vornahmen. Es handelt sich somit um die bestverfügbare Evidenz. Einen Gegenvorschlag des IQWiG zu potenziellen Kostenberechnungen haben wir nicht vorgefunden.</p> <p>Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch auf die Frage nach der Kalkulation der Jahrestherapiekosten für BSC, dass "für diese methodische Frage derzeit keine konkreten Vorgaben des G-BA vorliegen" und dass die genannten beispielhaften Maßnahmen weder vollständig sind noch eine Wertung im Sinne der Evidenz, aber bei der Ermittlung der Kosten mit berücksichtigt werden sollten [14]. Diesem Vorschlag ist AstraZeneca im Dossier nachgekommen. Ferner verweist der G-BA darauf, dass AstraZeneca „plausible und nachvollziehbare Schätzungen aufgrund typischer Behandlungsverläufe sowie Sensitivitätsanalysen“ darlegen sollte [14].</p> <p>AstraZeneca hat umfangreiche Untersuchungen mit 10 Schilddrüsenkarzinom-Experten in Deutschland durchgeführt, um sowohl ein Bild zu erhalten, was unter BSC in diesem Erkrankungsstadium bei MTC zu verstehen ist, da es dazu keinen Standard gibt, als auch darüber, welche möglichen Wirkstoffe eingesetzt werden. Im Dossier sind über das Delphi-Panel zahlreiche Auswertungen der Kosten der verschiedenen Wirkstoffe auf der Basis des Arzneimittelverordnungsreportes 2011 mitgeliefert worden [9]. Ferner ist auch im Dossier selber die Vorgehensweise beschrieben worden. Die Schwierigkeit ergibt sich jedoch, um einen einheitlichen Wert für BSC festzulegen, dass diese Versorgungsoption individuell auf den Patienten abgestimmt ist. Somit werden auch</p>	<p>Zweck eingesetzten Maßnahmen aufgelistet. Diese umfassen u.a. Thyroxin, Schmerzmittel, Beruhigungs- oder Schlafmittel, Bisphosphonate und palliative Strahlentherapie. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vandetanib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>immer Differenzierungen entsprechend dem Bedarf des Einzelnen auftreten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca hat nach umfangreichen Recherchen hinsichtlich der Kostenabschätzung von BSC entsprechend der Empfehlung des G-BA durchgeführt. Die Analyse wurde auf Basis der Einschätzung eines Delphi-Panels durchgeführt und stellt die derzeit bestverfügbare Evidenz in diesem Therapiegebiet dar. Die Abbildung der Kosten für die GKV im BSC mit unterschiedlichen Wirkstoffgruppen ist entsprechend dem Delphi-Panel und den dort hinterlegten Ausführungen zu Wirkstoffen und –gruppen dem Arzneimittelverordnungsreport 2011 nachvollziehbar und berechenbar, jedoch immer nur als Schätzung mit Ober- und Untergrenzen darzustellen.</p>	
Seite 26, Zeile 10-13	<p>Angaben zur Inzidenz und Prävalenz</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Bewertung, dass AstraZeneca keine Angaben „zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb des Anwendungsgebietes von Vandetanib“ gemacht hat.</p> <p>AstraZeneca rechnet, wie im Dossier dargestellt, mit einem leichten Anwachsen der Inzidenz (und in der Folge auch der Prävalenz) des Schilddrüsenkarzinoms in den nächsten Jahren. Das Institut teilt diese Auffassung in der Dossierbewertung. Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass sich der Anteil von Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC durch diese Entwick-</p>	<p>Der G-BA legt die IQWiG-Dossierbewertung und die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p> <p>Die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird auf ca. 130 bis 1.300 Patienten geschätzt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung verändert. Daher wird für diese Patientengruppe von einer ähnlichen Entwicklung über die nächsten Jahre ausgegangen.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte AstraZeneca darauf hinweisen, dass im Modul 3 des Nutzendossiers [9] die Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation und damit die Berechnung der Kosten ausschließlich auf die zugelassene Patientenpopulation (also nur Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung) bezogen wurde, wobei aufgrund der geringen Datenlage der Prävalenz und Inzidenz der seltenen Erkrankung MTC die Herleitungen bestmögliche Annäherungen darstellen.</p> <p>Das IQWiG bemängelt an der Schätzung der GKV-Zielpopulation basierend auf Berechnungen zur Inzidenz der Erkrankung und zur mittleren 1-Jahresmortalität den Schritt 3, während die übrigen Schritte als akzeptabel angesehen werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die Schritte zur Ermittlung der Inzidenz der Erkrankung (Anzahl von GKV-Versicherten pro Jahr) kurz zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Tabelle 6: Schritte zur Ermittlung der Inzidenz der Erkrankung</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schritt</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Prozent</th> <th colspan="2">Absolute Anzahl</th> </tr> <tr> <th>Min</th> <th>Mean</th> <th>Max</th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Inzidenz Schilddrüsen-Ca</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4000</td> <td>5350</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>...davon MTC</td> <td>5%</td> <td></td> <td>10%</td> <td>200</td> <td>535</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>...davon aggressiv & symptomatisch</td> <td></td> <td>32,4%</td> <td></td> <td>65</td> <td>174</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>...davon Anteil GKV</td> <td></td> <td>86,2%</td> <td></td> <td>56</td> <td>149</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das Institut führt aus, es hätten Sensitivitätsanalysen zum Anteil von aggressiven & symptomatischen Formen des MTC an allen MTC Fällen durchgeführt werden müssen, um die Unsicherheit in der Schätzung abzubilden. Wie im Dossier ausgeführt worden ist, ergab die Expertenbefragung für den Anteil aggressiv und symptomatischer Fälle ein Medianwert von 25% und ein Mittelwert von 32,4%. Im Folgenden wurde dann nur der (höhere) Mittelwert berücksichtigt, nicht aber der niedrigere Medianwert. Als weiteres Argument wird angeführt, dass der Anteil von „progressiven und symptomatischen“ Fällen (welche das IQWiG als Näherung für „aggressive und symptomatische“ Fälle ak-</p>	Schritt		Prozent			Absolute Anzahl		Min	Mean	Max	Min	Max	1	Inzidenz Schilddrüsen-Ca				4000	5350	2	...davon MTC	5%		10%	200	535	3	...davon aggressiv & symptomatisch		32,4%		65	174	4	...davon Anteil GKV		86,2%		56	149	
Schritt				Prozent			Absolute Anzahl																																			
		Min	Mean	Max	Min	Max																																				
1	Inzidenz Schilddrüsen-Ca				4000	5350																																				
2	...davon MTC	5%		10%	200	535																																				
3	...davon aggressiv & symptomatisch		32,4%		65	174																																				
4	...davon Anteil GKV		86,2%		56	149																																				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeptiert) selbst in der Studienpopulation der Studie D4200C00058 nur knapp 60% beträgt, obwohl diese Studienpopulation bereits auf fortgeschrittene Erkrankungs-Fälle mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom eingeschränkt war. Es erscheint daher höchst unwahrscheinlich, dass der Anteil aggressiv und symptomatischer Fälle unter allen MTC Fällen größer als 32,4% ist.</p> <p>Bei der mittleren 1-Jahresmortalität der Erkrankung wurde, basierend auf der Expertenbefragung, von 20,6% ausgegangen. Den Hinweisen des IQWiG, auch zu diesem Parameter eine Unter- und Obergrenze anzugeben und auf diese Weise die Unsicherheit der Schätzung Ausdruck zu verleihen, kann gefolgt werden. Bei Berücksichtigung einer Ober- bzw. Untergrenze für die mittlere 1-Jahresmortalität von 10% bzw. 30% ergeben sich als Minimal- und Maximalwerte für die GKV-Zielpopulation Werte im Bereich von N=131 bis N=1341 GKV-Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um die Unsicherheit für den Anteil der aggressiven und symptomatischen Fälle unter allen MTC Fällen abzubilden, wird daher folgendes Vorgehen vorgeschlagen: Es wird ein Bereich um den (im Vergleich zum Mittelwert) evtl. realistischen Median-Wert gebildet, z.B. von 17.5% bis 32.5%.</p> <p>Die Größe der Zielpopulation kann basierend auf der neuen Berechnung unter Berücksichtigung einer Unter- und Obergrenze der mittleren 1-Jahresmortalität</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 10% bzw. 30%, insgesamt auf 131 – 1341 festgelegt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- [1] AstraZeneca GmbH. Addendum zur Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Vandetanib (Caprelsa®). 2012.
- [2] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa. London: European Medicines Agency, 2011.
- [3] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, 2011.
- [4] Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Berlin 2010.
- [5] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Package for Application Number 022405Orig1s000 - Medical Review. In: Department of Health and Human Services, Hrsg. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2012.
- [7] AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4 A. 2012.
- [8] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.
- [9] AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3 A. 2012.
- [10] Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. Lancet. 2008;371(9629):2051-5. Epub 2008/06/17.
- [11] Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. JAMA. 2011;305(22):2320-6. Epub 2011/06/07.
- [12] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: European Medicines Agency, 2011.
- [13] AstraZeneca GmbH. Fach- und Gebrauchsinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten. 2012.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	04.07.2012
Stellungnahme zu	Vandetanib, Nr. 134, A12-09, Version 1.0, 13.06.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><u>Einleitung</u></p> <p>Vandetanib (Caprelsa®) wurde zugelassen für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Für diese klinische Situation steht bisher nur die „best supportive care“ (BSC) und keine gezielte evidenzbasierte Therapie zu Verfügung (1). Die AkdÄ begrüßt es daher grundsätzlich, dass mit Vandetanib eine neue Therapieoption für diese Patienten vorliegt.</p> <p><u>Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC lag laut Einschätzung des IQWiG ein inhaltlich unvollständiges Dossier des pharmazeutischen Unternehmens (pU) vor. Die Unvollständigkeit besteht darin, dass keine Differenzierung hinsichtlich des Krankheitsverlaufs (aggressiv und symptomatisch) der in der Zulassungsstudie (D4200C00058, Studie 58) eingeschlossenen Patienten vorgenommen wurde, obwohl die Daten eine getrennte Darstellung möglich gemacht hätten.</p> <p>Vandetanib ist für MTC-Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf zugelassen, die Studienpopulation der Studie 58 umfasst auch Patienten, die keinen solchen Verlauf zeigten. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib in der zugelassenen Indikation war durch das IQWiG somit nicht möglich. Daher ist eine</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Vandetanib einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.</p> <p>Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firma AstraZeneca.</p>

kritische Analyse der Zulassungsstudie im IQWiG-Bericht nicht erfolgt. Es wird lediglich darauf verwiesen (siehe S. 12), dass sich das IQWiG den Aussagen des pU zur Patientenrelevanz der in der Studie untersuchten und im Dossier beschriebenen Endpunkte (siehe Dossier Modul 4 A; u. a. S. 28, 30, 38–42) nicht uneingeschränkt anschließt.

Die AkdÄ wird sich im Folgenden zu einigen Aspekten des Studiendesigns, der Analysen und der klinischen Relevanz der Ergebnisse äußern.

Ein- und Ausschlusskriterien

In der für die Bewertung relevanten Studie 58 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien korrekt gewählt. Es erfolgte keine Stratifizierung der Studienkollektive.

Endpunkte

In der Studie 58 wurden Ergebnisse zu den folgenden Zielgrößen erhoben (vgl. Dossier, Modul 4 A; S. 38 ff.): Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR), Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, anhand des FACT-G-Fragebogens).

Ergebnisse für die Population, die im Dossier des pU (Modul 4 A) beschrieben wird, zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des primären Endpunktes PFS unter Vandetanib versus Placebo. Zum Zeitpunkt der Auswertung lag das mediane PFS unter Placebo bei 19,3 Monaten. Da noch nicht genug Ereignisse eingetreten waren, konnte das PFS unter Vandetanib jedoch noch nicht berechnet werden und wurde auf 30,5 Monate geschätzt (vgl. Dossier, Modul 4 A, S. 68–71). Eine signifikante Verlängerung des OS zeigte sich nicht. Der Daten-Cut-off erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem lediglich 15 % der Patienten verstorben waren. Des Weiteren hatten Patien-

Diese Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die Begründung, dass kein Zusatznutzen belegt ist, in der Nichterfüllung der Anforderungen für die Einreichung von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA liegt.

ten der Placebogruppe die Möglichkeit, bei Erreichen des Endpunktes „Krankheitsprogression“ nach Entblindung in einer offenen Studienphase Vandetanib zu erhalten (Cross-Over), was den Nachweis eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen erschwert. Eine endgültige Aussage über das OS kann laut des pU erst getroffen werden wenn $\geq 50\%$ der Patienten verstorben sind (Dossier, Modul 4 A, S. 63–65).

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Verlängerung des PFS für Patienten von klinischer Relevanz ist, wäre es aus Sicht der AkdÄ unerlässlich zu untersuchen, ob diese Verlängerung von einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und/oder der krankheitsbezogenen Lebensqualität begleitet wurde (2). Eine biometrisch belastbare Analyse der Lebensqualität liegt jedoch nicht vor. Vielmehr wurde der Endpunkt HRQoL allein deskriptiv ausgewertet. Darüber hinaus zeichnet sich die deskriptive Statistik dadurch aus, dass (zu allen Zeitpunkten) ein hoher Anteil der Patienten nicht berücksichtigt wurde und der Anteil Patienten mit fehlenden Daten zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert war. Auf Grundlage dieser wenig validen Ergebnisse muss konstatiert werden, dass zwischen den Behandlungsgruppen keine bedeutenden Unterschiede bestanden (Dossier, Modul 4 A, S. 89–92).

Notwendigkeit der Erhebung weiterer Daten

Die Zulassung von Vandetanib erfolgte konditional und wurde an die Aufforderung zur Vorlage weiterer Daten geknüpft ((3), S. 50). Aus Sicht der AkdÄ müssen zukünftige Studien gezielt MTC-Patienten einschließen, die der zugelassenen Indikation entsprechen, also die Einschlusskriterien für eine symptomatische (z. B. Schmerzscore > 4 , WHO Status ≥ 1 , Diarrhoen usw.) und aggressive Erkrankung (z. B. Calcitonin-Verdopplungszeit < 2 Jahre, Metastasen mit Wachstumsprogredienz usw.) erfüllen. Darüber hinaus sollten sie ausrei-

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa® bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus.

chende Power besitzen, den Nutzen in Abhängigkeit vom RET(rearranged during transfection)-Mutationsstatus festzustellen oder zu widerlegen; da dieser bei RET-negativen MTC-Patienten zurzeit fraglich ist. Sollte aus ethischen Gründen eine prospektive, placebokontrollierte Studie bei (auch) RET-positiven Patienten nicht zu befürworten sein, wäre ein geeignetes Studiendesign z. B. eine dreiarmige Studie, bei der RET-negative Patienten auf Vandetanib versus Placebo randomisiert werden und RET-positive Patienten Vandetanib erhalten. Das Studienprotokoll sollte eine verblindete Erhebung von OS/PFS sowie die Erhebung und biometrisch belastbare Auswertung der Schmerzprogression (TWP) und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorsehen.

Zulassungspopulation

Patienten mit bereits weit fortgeschrittener MTC-Erkrankung können auch ohne Behandlung einen relativ indolenten Krankheitsverlauf bzw. eine lange Überlebenszeit haben (2;4). Die Therapie mit Vandetanib ist durch ein beträchtliches Maß an Risiken bzw. schweren unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet ((3–6); Dossier, Modul 4 A). Daher kann es sehr wohl sein, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Patientenpopulationen mit unterschiedlich schwerer Symptomatik und Aggressivität der Erkrankung voneinander unterscheidet.

Aus Sicht der AkdÄ ist daher die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit hoher Behandlungsbedürftigkeit (aggressiv und symptomatisch) zumindest bis zum Vorliegen weiterer Studien gerechtfertigt.

Vor diesem Hintergrund erscheint die getrennte Betrachtung des Zusatznutzens für die Subgruppe, die dem zugelassenen Anwen-

Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Vandetanib ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Im Dossier wurden zur Herleitung des Zusatznutzens von Vandetanib Daten der Studie 58 vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein. Die Patientenpopulation

	<p>dungsgebiet entspricht, sinnvoll. Dies gilt insbesondere, da für patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität keine belastbaren Daten vorgelegt wurden. Zu Recht weist das IQWiG darauf hin, dass in der Zulassungsstudie (5) ein relevanter Anteil der Patienten nicht der zugelassenen Hochrisikogruppe angehört bzw. 44 % keinen progressiven und symptomatischen Verlauf haben.</p>	<p>dieser Studie (Studienpopulation) geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe (Zulassungspopulation) hinaus.</p> <p>In Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studienpopulation ausgerichtet. Es fehlen Darlegungen zum Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet; eine Auswertung der Subgruppe „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung ist somit nicht möglich. Der G-BA ist bei dieser Entscheidung der IQWiG-Dossierbewertung und den Stellungnahmen der Sachverständigen gefolgt.</p>
--	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, S. 6	AkdÄ	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus Sicht der AkdÄ mit der „best supportive care“ (BSC) richtig gewählt.</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, S. 5, 10, 11</p> <p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, S. 15-23</p>		<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ ist der Ansicht, dass auf Grundlage der für die frühe Nutzenbewertung vorgelegten Daten eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC im zugelassenen Anwendungsgebiet – d. h. für Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC – nicht möglich ist. Damit schließt sich die AkdÄ grundsätzlich der Aussage des IQWiG an, dass es aufgrund der Unvollständigkeit der vorgelegten Daten derzeit keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt zu Recht, dass die Zulassungspopulation (bzw. eine adäquate Näherung an diese) im Zulassungsprozess abgegrenzt werden konnte und damit eine separate Analyse leicht möglich gewesen wäre. Diese wurde für die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung aber nicht durchgeführt. Die AkdÄ konstatiert, dass immer, wenn dies möglich ist, vollständige Daten und Subgruppenanalysen vorgelegt werden müssen, um einen potentiell vorhandenen Zusatz-</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Vandetanib einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.</p> <p>Die Gesamtstudienpopulation der Zulassungsstudie besteht</p>

<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung S. 5, 10</p>		<p>nutzen im Anwendungsgebiet auch zu belegen.</p> <p>Allerdings ist der Formulierung des IQWiG, dass es keine Patienten- gruppe gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt, in dieser absoluten Form nicht zuzustimmen. Der Zu- satznutzen wurde weder belegt noch widerlegt.</p> <p>Leider wurde es vom pU versäumt, mit dem Dossier eine Auswertung der Daten von Patienten mit symptomatischem und aggressivem (oder symptomatischem und progressivem) Verlauf des MTC vorzulegen und damit die frühe Nutzenbewertung im zugelassenen Anwendungsgebiet zu ermöglichen. Die AkdÄ bedauert dies auch deshalb, weil die vorlie- genden Daten aus dem EPAR ((3), S. 42) die Annahme zulassen, dass die Wirksamkeit von Vandetanib im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht geringer ist als in der gesamten Population der Studie 58, so wie sie im Dossier dargestellt wird.</p> <p>So verweisen die vorhandenen Daten im EPAR beispielsweise darauf, dass gerade Patienten mit einer raschen Verdopplung des Tumormar- kers Calcitonin (CTN) und des karzinoembryonalen Antigens (CEA) von ≤ 24 Monaten gut auf Vandetanib ansprechen ((3), S. 44; (7)).</p>	<p>aus Patienten, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium ist, dessen Krankheitsverlauf jedoch nicht notwendigerweise aggress- siv und symptomatisch sein musste. Da die Zulassung von Vandetanib auf Patienten mit aggressivem und symptomati- schem MTC begrenzt ist, stellt nur diese Patientengruppe die Zielpopulation dar, die der Be- antwortung der vorliegende Fra- gestellung zugrunde zu legen ist. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamtstudienpopulation beträgt laut European Public Assessment Report (EPAR) bis zu 56 %. Es ist davon auszuge- hen, dass Patienten mit aggress- sivem und symptomatischem Krankheitsverlauf ein Teil derer mit Progress und Symptomatik sind. In Modul 4 ist jedoch die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Ge- samtstudienpopulation ausge- richtet. Es fehlen Darlegungen zum Zusatznutzen von Vande-</p>
---	--	--	---

			<p>tanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet; eine Auswertung der Subgruppe „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung ist somit nicht möglich. Der G-BA ist bei dieser Entscheidung der IQWiG-Dossierbewertung und den Stellungnahmen der Sachverständigen gefolgt.</p>
--	--	--	---

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB et al.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
2. Solomon B, Rischin D: Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 119-121.
3. EMA: Caprelsa[®] - vandetanib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf. Doc.Ref.: EMA/128076/2012. Stand: 17. November 2011.
4. Langmuir PB, Yver A: Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 71-80.
5. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-141.
6. Zang J, Wu S, Tang L et al.: Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e30353.
7. Chatal JF, Kraeber-Bodere F, Goldenberg DM, Barbet J: Treatment of metastatic medullary thyroid cancer with vandetanib: need to stratify patients on basis of calcitonin doubling time. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2165.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.

Datum	5. Juli 2012
Stellungnahme zu	Vandetanib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Klinik für Innere Medizin IV, Onkologie / Hämatologie, Universitätsklinikum Halle), PD Dr. Martin Fassnacht (Schwerpunkt Endokrinologie & Diabetologie, Med. Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg), Dr. Stefan Müller (Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen) und Frau Prof. Dr. Christine Spitzweg (Med. Klinik II, Klinikum der Universität München-Campus Großhadern, München) erarbeitet.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung 2. Einleitung 3. Therapie - Stand des Wissens 3. 1. Chemotherapie 3. 2. Molekular-gezielte Therapie 3. 3. Indikationen-Zeitpunkt der Therapie 4. Dossier und Bewertung von Vandetanib 4. 1. Wirksamkeit von Vandetanib 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie 4. 3. Progressionsfreies Überleben als Patienten-relevanter Endpunkt 5. Vorgehen bei der Erstellung des IQWiG Berichtes</p> <p>1. Zusammenfassung Der Bericht zu Vandetanib bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist die fünfte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt.</p> <p>Ziel ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Erkrankungsverlauf eines nicht-resektablen, lokal fortschrittenen oder metastasierten MTC.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hält das vorgelegte Dossier für unvollständig und findet deshalb keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Bewertung durch das IQWiG ist sehr formal durchgeführt. Eckpunkte unserer Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vandetanib ist ein Durchbruch in der Therapie von Patienten mit progredientem und symptomatischem MTC.• Vandetanib ist das erste Medikament in der Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms, für das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen wurde.• Das progressionsfreie Überleben wird um einen klinisch relevanten Zeitraum verlängert.• Die Begrenzung der Nutzenbewertung auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem Erkrankungsverlauf ist medizinisch sinnvoll.• Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG sind aufgefordert zu einer konstruktiven Zusammenarbeit im Interesse der Patienten.	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl der Neuerkrankungsfälle in Deutschland wird auf 300-400 pro Jahr geschätzt [1]. Bei einem Viertel der Patienten besteht eine genetische Prädisposition im Rahmen eines hereditären, autosomal dominant vererbten Tumor-Syndroms, i. e. Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Typ 2A, Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Typ 2B oder Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC). Die bei Patienten ohne</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hereditäre Prädisposition auftretende Erkrankung wird als sporadisches MTC bezeichnet.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. In der re-trospektiven Analyse von 1252 Patienten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Projektes der USA lagen die 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen über 90%, von Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 75%, und für Patienten mit Fernmetastasen bei 40% [2].</p> <p>Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20%. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.</p>	
<p>3. Therapie - Stand des Wissens</p> <p>3. 1. Chemotherapie</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit nicht-resektabler Erkrankung waren bisher begrenzt. Neben Symptom-orientierten Maßnahmen wurden Zytostatika verwandt, entweder einzeln oder in Kombination. Die meisten Therapieprotokolle beinhalteten Dacarbazin (DTIC) oder Doxorubicin, allein oder zusammen mit anderen Medikamenten wie Cyclophosphamid oder Vincristin. Wirksamkeit bei einzelnen Patienten haben auch Capecitabin, Cisplatin, Etoposid o.ä.. Die Remissionsraten von Einzelsubstanzen oder Kombinationen der Chemotherapie liegen unter 20%. Für keines der Chemotherapie-Regime wurde eine Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen. Eine Chemotherapie wird in aktuellen Konsensus-Leitlinien amerikanischer und europäischer Fachgesellschaften nicht mehr in der Erstlinien-therapie empfohlen [3,4]. Andere Ansätze wie die Radiopeptid-Therapie sind bisher nur in sehr kleinen Patientenkollektiven untersucht und als experimentell anzusehen.</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Vandetanib einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.</p> <p>Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Vandetanib ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. 2. Molekular-gezielte Therapie Die aktuellen Fortschritte in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem MTC basieren auf der Entdeckung molekularer Ursachen der Krankheitsentstehung. Die drei, mit der gehäuften Entstehung von MTC assoziierten, familiären Tumor-Syndrome werden durch Keimbahnmutationen im <i>RET</i> Gen verursacht. <i>RET</i> ist ein Rezeptormolekül, funktionell eine Tyrosinkinase. <i>RET</i> Mutationen werden auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit sporadisch auftretenden MTC nachgewiesen, davon bei 85% der Patienten als <i>M918T</i> Mutation. Neben <i>RET</i> spielen andere Tyrosinkinasen eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Diese Erkenntnisse waren die Basis von Phase I - und Phase II – Studien zur Wirksamkeit unterschiedlicher Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Molekulare Ziele sind <i>RET</i>, <i>VEGFR</i>, <i>BRAF</i>, <i>MET</i> u. a.. Remissionen wurden u. a. beobachtet mit Axitinib, Capozantinib, Motesanib, Sorafenib, Sunitinib und Vandetanib [5]. Die Ergebnisse waren Grundlage multizentrischer Phase III Studien, die z. T. abgeschlossen und in den Ergebnissen publiziert, z. T. noch offen sind. Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen MTC zugelassen.</p> <p>3. 3. Indikationen-Zeitpunkt der Therapie Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich.</p> <p>Das Krankheitsspektrum reicht von Patienten mit mehrjährig stabilem Verlauf bis zu rasch progredienter Metastasierung. Metastasen treten am häufigsten in den Lymphknoten, der Leber, den Lungen und den Knochen auf. Es wurde bisher nicht gezeigt, dass der frühzeitige Beginn einer systemischen Therapie – z. B. bei Anstieg von Calcitonin – die progressionsfreie oder die Gesamtüberlebenszeit verlängert.</p>	<p>metastasierter Erkrankung. Im Dossier wurden zur Herleitung des Zusatznutzens von Vandetanib Daten der Studie 58 vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein. Die Patientenpopulation dieser Studie (Studienpopulation) geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe (Zulassungspopulation) hinaus.</p> <p>In Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studienpopulation ausgerichtet. Es fehlen Darlegungen zum Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet; eine Auswertung der Subgruppe „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung ist somit nicht möglich. Der G-BA ist bei dieser Entscheidung der IQWiG-Dossierbewertung und den Stellungnahmen der Sachverständigen gefolgt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung auch in einer aktuellen europäischen Leitlinie [4] nur empfohlen bei</p> <ul style="list-style-type: none">- progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder- ausgeprägter Symptomatik <p>In einer kürzlich vorgestellten Phase III Studie zu Cabozantinib wurden nur MTC Patienten mit dokumentiertem Progress nach RECIST Kriterien aufgenommen. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit der Kontrollgruppe lag in dieser Studie bei 4,0 Monaten [6]. Das unterstreicht die Möglichkeit der objektiven Identifikation von Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf. Weitere Kriterien für einen Therapiebeginn können sein</p> <ul style="list-style-type: none">- große Tumorlast- drohende Komplikationen <p>4. Dossier und Bewertung von Vandetanib</p> <p>4. 1. Wirksamkeit von Vandetanib</p> <p>Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung war eine zweiarmige, randomisierte Studie zum Einsatz von Vandetanib bei Patienten mit MTC [7]. Einschlusskriterien waren messbare Erkrankung und lokal fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Stadium. Die Randomisierung wurde 2:1 zugunsten des Verum-Arms durchgeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Die Therapie mit Vandetanib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,46). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Kontrollgruppe lag bei 19,3 Monaten und war zum Zeitpunkt der Erstpublikation in der Vandetanib-Gruppe formal noch nicht erreicht. Berechnungen legten einen Wert von 30,5 Monaten nahe. Bei 45% der Patienten im Vandetanib-Arm wurde eine Remission erreicht. Im Kontroll-Arm erreichten 13 von 100 Patienten eine Remission, davon 12 allerdings erst nach Crossover in den Vandetanib-Arm.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein weiterer sekundärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik. Vandetanib führte zu einer signifikanten Verzögerung dieses Patienten-relevanten Endpunktes (HR 0,61).</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Vandetanib nicht verlängert.</p> <p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Vandetanib mit Best Supportive Care zu vergleichen. Das entspricht dem Stand des Wissens. Zwar wird Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem, symptomatischem MTC eingesetzt. Aufgrund ihrer eingeschränkten Wirksamkeit gibt es kein Standard-Chemotherapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie. In Deutschland ist keine Substanz der Chemotherapie für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen.</p> <p>4. 3. Progressionsfreies Überleben als Patienten-relevanter Endpunkt In der Onkologie muss die Endpunktauswahl für eine Nutzenbewertung differenziert nach Krankheitsentität und Krankheitssituation erfolgen. In einer Palliativsituation hat die Gesamtüberlebenszeit einen hohen patientenrelevanten Nutzen. Dazu kommen andere Parameter wie Reduktion der Morbidität und Lebensqualität. Auch das progressionsfreie Überleben ist ein geeigneter Endpunkt, wenn es sich um eine relevante zeitliche Verlängerung handelt, wenn sie mit Rückbildung der MTC-assoziierten Morbidität und / oder einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist.</p> <p>Bei MTC Patienten mit Progress in der bildgebenden Diagnostik beträgt die</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mittlere progressionsfreie Überlebenszeit 4 Monate [6]. Der Progress ist mit einer hohen Morbidität belastet. In der publizierten Studie wurde in der Gesamtgruppe aller mit Vandetanib behandelten Patienten eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 11,2 Monaten gegenüber der Placebo-Gruppe erreicht. Das ist ein klinischer relevanter Zeitraum.</p> <p>5. Vorgehen bei der Erstellung des Berichtes</p> <p>Dem Bericht des IQWiG ist zu entnehmen, dass Astra Zeneca nicht die erforderlichen Unterlagen zur Verfügung gestellt hat. Der Auftrag des G-BA bezieht sich auf die Berechnung eines Zusatznutzens für Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC. Dies ist nur ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie. Wegen der Unvollständigkeit der Unterlagen wurde kein Zusatznutzen berechnet.</p> <p>Die Details der Interaktionen zwischen IQWiG und Astra Zeneca sind uns nicht bekannt. Ein öffentliches ‚Schwarze-Peter-Spiel‘ ist nicht im Interesse der betroffenen Patienten. Ärzte mit langjähriger und umfassender Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC erleben die Behandlungsergebnisse mit den neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren als Durchbruch. Wir erwarten, dass Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG konstruktiv zusammen arbeiten und kurzfristig einen Weg zur Klärung der offenen Fragen finden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage; 36 – 39, 2010.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Kloos RT, Eng C, Evans DB et al.: Medullary thyroid cancer: Treatment of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19:565-613, 2009. DOI: [10.1089=thy.2008.0403](https://doi.org/10.1089=thy.2008.0403)
4. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.: 2012 Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1:5-14, 2012. DOI: [10.1159/000336977](https://doi.org/10.1159/000336977)
5. Almeida MQ, Hoff AO: Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 24:229-234, 2012. DOI:[10.1097/CCO.0b013e328351c71a](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328351c71a)
6. Schoeffski P, Elisei R, Müller S et al.: An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma *J Clin Oncol* 30, Suppl: abstr 5508, 2012.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=94113
7. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)

5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	02.07.2012
Stellungnahme zu	Vandetanib/Caprelsa-2011-08-01-D-014
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dr. Christoph Erdmann	Ist die Vergleichstherapie mit Best Supportive Care in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung angemessen?	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Neben Vandetanib sind für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms keine Wirkstoffe zugelassen. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien- und eine Evidenzrecherche abgebildet. Auf Basis der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgen.</p> <p>Für weitere Ausführungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf Abschnitt B 2.1 in diesem Dokument verwiesen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte)

Schmoll et al. [1] beschreiben, dass der Versuch einer systemischen Chemotherapie in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei deutlicher Progression und der Gefahr, dass die Metastrierung symptomatisch wird, gerechtfertigt ist.

Dabei sollten Patienten mit disseminierter Erkrankung, höherem Alter, schlechterem Allgemeinzustand eine Doxorubicin Monotherapie erhalten. Besonders bei jungen Patienten in guten Allgemeinzustand und dringenden Therapiewunsch sollte eine Doxorubicin/Cisplatin-haltige Therapie gewählt werden.

Carr et al [2] beschreiben die Wirksamkeit eines Multityrosinkinase Inhibitors (Sunitinib) in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) betrug 12,8 Monate (95% CI, 8,9 Monate bis zum damaligen Zeitpunkt noch nicht erreicht) und eine Tumorkontrollrate von 77% wurde erreicht.

Lam et al. [3] überprüfte die Wirksamkeit eines Tyrosinkinase Inhibitors (Sorafenib) in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In dieser Untersuchung wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 17,9 Monaten bestimmt.

Auch wird im Dossier [4] des Herstellers im Modul 3, Seite 45 beschrieben, dass eine palliative Chemotherapie durchschnittlich 29% der Patienten erhalten. Hier gibt es keine etablierten Therapieschemen, laut Aussage der Experten können jedoch folgende drei Kombinationen eingesetzt werden: Cyclophosphamid/Vincristin/Dacarbazin; Doxorubicin/Cisplatin-Vindesin + 5-Fluorouracil/Dacarbazin; Gemcitabin/Paclitaxel.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Schmoll H.-J, Höffken K., K. Posinger in "Kompendium Internistische Onkologie-Standards in Diagnostik und Therapie Teil 2, Therapiekonzepte maligner Tumoren" umab in Patients with Metastatic Melanoma. 4. Auflage 2006, 4080-4089

[2] Laurie L. Carr, David A. Mankoff, Bernardo H. Goulart, Keith D. Eaton, Peter T. Capell, Elizabeth M. Kell, Julie E. Bauman, and Renato G. Martins: Phase II Study of Daily Sunitinib in FDG-PET Positive, Iodine Refractory, Differentiated Thyroid Cancer and Metastatic Medullary Carcinoma of Thyroid with Functional Imaging in Correlation Clin Cancer Res. 2010 November 1; 16(21): 5260–5268. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.

[3] Elaine T. Lam, Matthew D. Ringel, Richard T. Kloos, Thomas W. Prior, Michael V. Knopp, Jiachao Liang, Steffen Sammet, Nathan C. Hall, Paul E. Wakely Jr, Vasyl V. Vasko, Motoyasu Saji, Pamela J. Snyder, Lai Wei, Daria Arbogast, Minden Collamore, John J. Wright, Jeffrey F. Moley, Miguel A. Villalona-Calero, and Manisha H. Shah: Phase II Clinical Trial of Sorafenib in Metastatic Medullary Thyroid Cancer in J Clin Oncol 28:2323-2330, 2010

[4] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3a
Vandetanib (Caprelsa®) Astra Zeneca
Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Stand: 14.03.2012), Seite 44 ff

5.5 Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V.

Datum	<< 06.07.2012 >>
Stellungnahme zu	<< Vandetanib/Caprelsa®>>
Stellungnahme von	<< <i>Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie</i> >>

Vandetanib (Caprelsa®) steht in Deutschland seit Februar 2012 Patientinnen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs (MTC) zur Verfügung. Beschränkt ist die Zulassung auf „symptomatische und aggressive“ Erkrankungen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner aktuellen Nutzenbewertung „keine Belege für einen Zusatznutzen des Wirkstoffs“ gemäß AMNOG festgestellt. Hierbei stehen in erster Linie formale Aspekte im Vordergrund; das vom Hersteller vorgelegte Dossier wird für "inhaltlich unvollständig" erklärt, da die „Studienpopulation sich von der Zulassungspopulation unterscheidet“ und keine Daten zu „patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)“ präsentiert werden.

Der Bewertung der bislang vorliegenden Studiendaten zum medullären Schilddrüsenkarzinom ist vorzuschicken, dass das MTC eine sehr seltene Krebsform (ca. 1 - 5% aller Schilddrüsenkarzinome) darstellt und damit, anders als bei häufigeren Malignomen wie z.B. dem kolorektalen Karzinom, klinische Studien mit großen Patientenzahlen kaum möglich sind. Zudem unterscheiden sich Tumoren der hormonproduzierenden Drüsen in ihrem biologischen Verhalten (z.B. der Wachstumsgeschwindigkeit) von anderen, „klassischen“ Krebserkrankungen, weshalb der Studienendpunkt „Mortalität“ zum Ende einer üblichen medika-

mentösen Behandlungsstudie beim Schilddrüsenkarzinom erfreulicherweise nicht erreicht wird.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der zweiarmigen, randomisierte Phase III-Studie zum Einsatz von Vandetanib bei über 300 Patienten mit MTC (Einschlusskriterien waren messbare Erkrankung und lokal fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Stadium) bemerkenswert. In dieser Untersuchung wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (kalkulierter PFS-Median von circa 30,5 Monaten in der Verum-Gruppe versus 19,3 Monaten in der Placebo-Gruppe) HR 0,46 unter Vandetanib beobachtet. Darüber hinaus trat bei 45% der Patienten im Vandetanib-Arm ein partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien ein, im Kontroll-Arm erreichten 13 von 100 Patienten eine partielle Remission, davon 12 nach Crossover in den Verum-Arm (Wells 2012). Einschränkung muß hinzugefügt werden, dass sich das Gesamtüberleben beider Gruppen anscheinend nicht unterscheidet. Das mediane Gesamtüberleben wurde allerdings zum Studienende noch nicht erreicht.

Die Ergebnisse weiterer multizentrischer Phase III-Studien zu anderen Kinaseinhibitoren stehen noch aus, wobei in ersten Phase I- und Phase II-Studien Teilremissionen ebenfalls bei Inhibitoren der RET und VEGFR Tyrosinkinase beobachtet wurden [1] (Schlumberger 2012).

Andere systemische Therapien sind in der Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms umstritten bzw. nicht etabliert [2] (Sherman 2008). So ist die Evidenz für den Einsatz der sogenannten Radiopeptid-Therapie gering [3, 4] (Iten 2007, Solomon 2012) und die „konventionelle“ Chemotherapie mit (partiellen) Remissionsraten von weniger als 20% ebenfalls kaum effektiv und wird daher in internationalen Konsensus-Leitlinien der europäischen und amerikanischen Schilddrüsengesellschaften nicht als Firstline-Therapie beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom empfohlen [1, 5] (Kloos 2009, Schlumberger 2012).

Die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency (EMA), hat auch bei der Anwendung von „Targted Therapies“ zu Recht auf die Notwendigkeit einer positiven Nutzen-Risiko-Balance hingewiesen. Hauptproblem ist hierbei die exakte Definition der Begrifflichkeiten (aggressiv bzw. progressiv und symptomatisch). Die Betrachtung der Tumorgroße nach „RECIST“, der Verlauf der Tumormarker-Spiegel (Calcitonin, CEA), klinische Aspekte, ggf. funktionelle Bildgebung werden allein oder in Kombination z.T. heftig diskutiert, letztendlich sind wenige Kriterien ausreichend validiert [6] (Cabanillas 2011).

In internationalen Leitlinien wird beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter Erkrankung eine systemi-

sche Therapie mit Inhibitoren der RET und VEGFR Tyrosinkinase als derzeit am wahrscheinlich erfolgsversprechender Behandlungsansatz genannt [1, 7] (Schlumberger 2012, Kloos 2012). Vandetanib stellt hierbei die derzeit einzig zugelassene Substanz dar mit der breitesten Datenlage bei einer insgesamt sehr seltenen Krebsform. Es bleibt zu klären, für welche Patienten der größte Behandlungserfolg mit Vandetanib oder zukünftig anderen Tyrosinkinaseinhibitoren zu erwarten ist. Diese Fragen (u.a. RET-Mutationsstatus, Definition von Progress, Metastasierungsmuster u.a.) müssen im Rahmen von Studien bzw. der Beobachtung von behandelten Patienten weiter geklärt werden.

Demzufolge sollte eine systemische Therapie beim MTC derzeit erwogen werden, wenn eine ausgedehnte Metastasierung mit Symptomen, eine kurze Calcitonin/CEA-Verdopplungszeit und ein bildmorphologisch gesicherter Progress vorliegt [1] (Schlumberger 2012). Welche Behandlungsstrategie für den individuellen Patienten die erfolgsversprechendste ist, sollte dabei in einem interdisziplinären Team, optimalerweise im Rahmen interdisziplinärer Tumorboards diskutiert werden. Es empfiehlt sich daher zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC Kontakt mit spezialisierten Zentren aufzunehmen.

Trotz der geschilderten offenen Fragen, muss bei dem aktuellen Stand der Datenlage die Zulassung von Vandetanib für Patienten mit fortgeschrittenen medullärem Schilddrüsenkarzinom in der Therapie von Patienten mit hoher Tumorlast und progredienter oder ausgeprägt symptomatischer Erkrankung in Deutschland ausdrücklich begrüßt werden, weshalb pharmazeutisches Unternehmen und G-BA zu einer konstruktiven Zusammenarbeit im Interesse dieser sorgfältig ausgewählten Patientengruppe aufgefordert sind.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Vandetanib wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Vandetanib bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Begründung, dass kein Zusatznutzen für Vandetanib belegt ist, liegt in der Nichterfüllung der Anforderungen für die Einreichung von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V (neu), in der nach dritter Beratung des Bundestages verabschiedeten Fassung eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BT-Drucks. 17/10156, kann ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von § 35a Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

Literaturverzeichnis

1. Schlumberger, M., et al., *2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer*. Eur Thyroid J, 2012. **1**: p. 5-14.
2. Sherman, S.I., *Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(2): p. 511-24, xi.
3. Iten, F., et al., *Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(22 Pt 1): p. 6696-702.
4. Solomon, B. and D. Rischin, *Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(2): p. 119-21.
5. Kloos, R.T., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. **19**(6): p. 565-612.
6. Cabanillas, M.E., et al., *Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer*. J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 985780.
7. Kloos, R.T., *2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer Urge Restrained Use of Novel Kinase Inhibitors*. Eur Thyroid J, 2012.

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vandetanib/ Caprelsa®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Am 15. Juni 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Vandetanib (Caprelsa®) von AstraZeneca GmbH im Vergleich zu best supportiv care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, veröffentlicht. Der Hersteller hatte für Vandetanib für die gesamte Zielpopulation einen erheblichen Zusatznutzen beantragt. Das IQWiG kam dagegen zum Ergebnis, dass Vandetanib aus formalen Gründen (unvollständiges Dossier) keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.</p> <p>Es lag eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie vor (D4200C00058, Studie 58). In dieser Studie erhielten sowohl die Patienten in der Vandetanib-Therapiegruppe als auch in der Placebo-Gruppe eine als BSC eingestufte Begleittherapie. Die vom Hersteller gewählte Vergleichstherapie entsprach der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als patientenrelevanter Endpunkt wurde in dieser Studie das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) untersucht. Das IQWiG bemängelt, dass vom Hersteller die Zulassungspopulation</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Studie nicht präzise genug abgegrenzt wird. Streitpunkt sind die unterschiedlichen Zulassungen der FDA (progressive oder symptomatische Krankheitsfälle) und der EMA (aggressive und symptomatische Krankheitsfälle), wobei letztere lediglich eine Subpopulation der Zulassungsstudie umfassen. Daher seien die Daten inadäquat und ermöglichten keine valide Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib. Somit wurde das Hersteller-Dossier vom IQWiG als inhaltlich unvollständig eingestuft und Vandetanib kein Zusatznutzen attestiert.</p> <p>Aus dieser Nutzenbewertung wird erneut erkennbar, wie eng sich das Bewertungsverfahren an die Zulassung hält, und dass die beiden Verfahren –Zulassung und frühe Nutzenbewertung - besser aufeinander abgestimmt werden sollten. Nach Auffassung des vfa ist in solchen Fällen ein pragmatisches Vorgehen angebracht, bevor die formale Unvollständigkeit des Dossiers als Grund für einen fehlenden beleg zum Zusatznutzen bemüht wird.</p> <p>Es folgen detailliertere Ausführungen zu einzelnen Punkten der IQWiG Bewertung.</p>	<p>Aus dem Einwand ergeben sich keine Änderungen.</p>
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Beate Quadbeck, Praxis für Endokrinologie, Düsseldorf) sowie zwei Repräsentanten von Patientenorganisationen (Dixon, Michael; Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V. und Rimmel, Harald; Ohne Schilddrüse Leben e.V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten der externen Beraterin und der Patientenorganisationsvertreter dienen der</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.</p>	
<p>2. Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG sieht zusammenfassend eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese sei maßgeblich dadurch bedingt, dass keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorliegen, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätte. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zum Zusatznutzen von Vandetanib bei der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC zu.</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass in solch einer Konstellation ein pragmatisches Vorgehen angebracht ist, bevor die formale Unvollständigkeit des Dossiers als Grund für einen fehlenden Beleg</p>	<p>Aus diesem Einwand ergeben sich keine Änderungen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Zusatznutzen bemüht wird. Irritationen und unpräzise Abgrenzungen aufgrund unterschiedlicher internationaler Zulassungen (z. B. FDA: „progressive oder symptomatische Krankheitsfälle“ und EMA: „aggressive und symptomatische Krankheitsfälle“), dürfen nicht zulasten der Hersteller ausgelegt werden. In solchen Fällen sieht der vfa eine Informationsrückschleife mit entsprechender Begründung seitens des G-BA bzw. IQWiG, wieso den Positionen des Herstellers nicht gefolgt werden kann, eher angebracht. Dadurch kann zumindest pragmatisch reagiert werden, bevor eine formale Unvollständigkeit des eingereichten Dossiers seitens des IQWiG proklamiert wird. Erst dann macht der Begriff eines „lernenden Systems“ auch Sinn. Denn der semantische Unterschied zwischen progressiv (FDA) und aggressiv (EMA) ist durchaus interpretationsabhängig und kann dementsprechend zu Abgrenzungsproblemen der relevanten Studienpopulation führen. Eine pragmatische Kommunikation mit dem Hersteller vor Deklaration der formalen Unvollständigkeit des eingereichten Dossiers durch das IQWiG hätte dem Hersteller zumindest einen größeren Zeitrahmen zur Ausräumung möglicher Definitions- und Abgrenzungsunschärfen gegeben, der im jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verwehrt bzw. extrem reduziert wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Ohne Schilddrüse leben e.V.- Bundesverband Schilddrüsenkrebs

Von: [Harald Rimmele](mailto:Harald.Rimmele)
An: nutzenbewertung35a@v-ba.de
Cc: vorstand-beirat@sd-krebs.de; [Markus Luster@uniklinik-ulm.de](mailto:Markus.Luster@uniklinik-ulm.de)
Thema: Stellungnahme - Vandetanib - 2012-03-15-D-030
Datum: Freitag, 6. Juli 2012 15:55:30

Sehr geehrte Damen und Herren,
der Vorstand und Mitgliederbeirat von Ohne Schilddrüsen leben e.V. - Bundesverband Schilddrüsenkrebs - begutachtet und unterstützt die Stellungnahme zu Vandetanib der "Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie", die Ihnen heute von Prof. Dr. M. Luster, Ulm, zugesandt wurde.
Mit freundlichen Grüßen

i.A.
Harald Rimmele
--

Harald Rimmele
Bundesgeschäftsführer
Ohne Schilddrüse leben e.V.
Bundesverband Schilddrüsenkrebs
www.sd-krebs.de
harald.rimmele@sd-krebs.de
Ohne Schilddrüse leben e.V.
Rungestraße 12
D-10179 Berlin
Tel: 030 - 27 58 11 46
Fax: 030 - 27 58 11 47

Spendenkonto-Nr.: 4007214800
GLS Gemeinschaftsbank BLZ: 430 609 67

5.8 Stellungnahme der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.

Von: [Musholt, Prof. Dr. Thomas J.](mailto:Musholt.Prof.Dr.Thomas.J@uni-mainz.de)
An: nutzenbewertung35a@o-ba.de
Thema: Stellungnahme - Vandetanib - 2012-03-15-D-030
Datum: Montag, 9. Juli 2012 14:20:09

Sehr geehrte Damen und Herren,
die chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) begrüßt und unterstützt mit Nachdruck die Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) zum Nutzen der Therapie mit Vandetanib beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom, die Ihnen am 06.07.2012 von Prof. Dr. M. Luster, Ulm, zugesandt wurde.

Mit freundlichen Grüßen
Thomas J. Musholt

Vorsitzender der CAEK

Prof. Dr. med. T. J. Musholt, FEBS
Leiter der Sektion Endokrine Chirurgie
Leitender Oberarzt

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
www.klinik.uni-mainz.de/allgemeinchirurgie
Telefon +49 (0) 6131 17-7179
Telefax +49 (0) 6131 17-477179
E-Mail: Musholt@uni-mainz.de

Diese E-Mail enthält vertrauliche und/oder rechtlich geschützte Informationen. Wenn Sie nicht der richtige Adressat sind oder diese E-Mail irrtümlich erhalten haben, informieren Sie bitte sofort den Absender und löschen Sie diese Mail. Das unerlaubte Kopieren sowie die unbefugte Weitergabe dieser Mail und der darin enthaltenen Informationen ist nicht gestattet.

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

Von: [Goetz Jonas](#)
An: nutzenbewertung35a@n-ba.de
Cc: [DGN Geschäftsstelle](#)
Thema: DGN: Stellungnahme - Vandetanib - 2012-03-15-D-030
Datum: Montag, 9. Juli 2012 18:39:40

Sehr geehrte Damen und Herren,
die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN e.V.) unterstützt nachdrücklich die Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) zum Nutzen der Therapie mit Vandetanib für Patienten mit fortgeschrittenen medullärem Schilddrüsenkarzinom. Die DGN bestätigt die Einlassung der Sektion Schilddrüse vom 6. Juli 2012 inhaltlich in vollem Umfang,

Mit freundlichen Grüßen,

Götz Jonas
Leiter DGN-Geschäftsstelle

Deutsche Gesellschaft fuer Nuklearmedizin e.V.
Nikolaistr. 29, D-37073 Goettingen
Tel. +49 (0)551 48857-401 (Mitgliederangelegenheiten)
Tel. +49 (0)551 48857-402 (Pressereferat)
Fax +49 (0)551 48857-79
office@nuklearmedizin.de, www.nuklearmedizin.de

Praesident: Prof. Dr. Joerg Kotzerke
Vereinsregisternummer: 3705, Vereinsregister Hannover

NuklearMedizin2012: 25. bis 28. April 2012, Messe Bremen
www.nuklearmedizin2012.de

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vandetanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juli 2012
von 11.45 Uhr bis 13.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Andersohn
Herr Dr. Holler
Herr Dr. Dr. Löbner
Herr Dr. Runge

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO):

Herr PD Dr. Fassnacht
Herr Prof. Dr. med. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Thom

Beginn der Anhörung [zu TOP 5.1.2]: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender):

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, sofern Sie nicht schon bei der letzten Anhörung hier waren.

Wir führen heute eine mündliche Anhörung gemäß dem 5. Kapitel unserer Verfahrensordnung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch. Es geht hier ganz konkret um Vandetanib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Hierzu hat es ein schriftliches Stellungnahmeverfahren gegeben. In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die vfa, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, die medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, der Verband „Ohne Schilddrüse leben“ - Bundesverband Schilddrüsenkrebs, die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Stellungnahmen abgegeben.

Wir begrüßen heute hier im Rahmen dieser Anhörung für die Firma AstraZeneca Herrn Dr. Andersohn, Herrn Dr. Holler, Herrn Dr. Dr. Löbner und Herrn Dr. Runge, für medac Pharma GmbH Herrn Bahr und Herrn Dr. Johannes, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Prof. Ludwig, der eben schon da war, und Herrn Prof. Dr. Mühlbauer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herrn Dr. Fassnacht und Herrn Dr. Wörmann und für den vfa, wie gehabt, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Throm.

Ich schlage vor, dass wir zunächst dem Hauptstellignehmer, der Firma AstraZeneca, Gelegenheit zu einer einführenden Stellungnahme geben. Nur zur Verdeutlichung: Wir haben Ihre schriftlichen Stellungnahmen selbstverständlich nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern auch gewertet und ausgewertet, und wir haben uns hier schon ein relativ tief gehendes Bild gemacht, sodass ich darum bitte, dass Sie jetzt nicht die komplette Stellungnahme mit all ihren Verästelungen noch einmal vortragen, sondern sich auf die wesentlichen Punkte beschränken, die für die heutige Diskussion von Relevanz sind.

Ich bitte wegen des Wortprotokolls, das geführt wird, darum, dass jeder, der das Wort ergreift, zunächst seinen Namen nennt, damit die einzelnen Wortbeiträge nachher entsprechend zugeordnet und gewertet werden können.

Ich glaube, zwei Punkte sollten im Mittelpunkt der heutigen Anhörung hier stehen:

Zum einen geht es um die Frage, ob das Dossier, das eingereicht worden ist, zugelassen werden kann oder ob am Ende des Prozesses möglicherweise eine Nichtbewertung aus formalen Gründen das Ergebnis sein wird. Es wird sicherlich sehr intensiv sein, das zu diskutieren. Es hat eine Reihe von Stellungnahmen und Hinweisen gegeben, die sich auf die Abstimmung der Verfahren, die Zulassung und die Frühe Nutzenbewertung beziehen.

Zum anderen werden wir auch über die Frage zu sprechen haben, wie der ehemalige Orphan-Drug-Status hier in irgendeiner Form berücksichtigt werden kann. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers ist hier ja eine Rücknahme erfolgt.

Beim Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ werden wir uns etwas vertieft auch über die Konsistenz der Ergebnisse für Teil- und Gesamtstudienpopulationen in nachgereichten Auswertungen unterhalten müssen. Hier geht es konkret um den Nachtrag zu Modul 4, über den wir zu sprechen haben.

Mein Vorschlag ist, dass wir zunächst der Firma AstraZeneca Gelegenheit zur Stellungnahme bezogen auf die aus ihrer Sicht wichtigen Punkte aus ihrer Stellungnahme geben. Bitte schön, Herr Runge, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Vielen Dank. - Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich glaube, in der Einleitung haben Sie die Fragen für heute schon auf den Punkt gebracht.

Ich möchte von unserer Seite betonen, dass wir die Möglichkeit zur Stellungnahme gerne nutzen und auch die Einladung gerne wahrgenommen haben, weil wir unseren Beitrag dazu leisten wollen, dass aus einer Nichtnutzenbewertung eine Nutzenbewertung gemacht wird. Ich glaube, es wäre für viele der Beteiligten und auch bezogen auf die faktische Versorgung sicher ein hilfreicher Weg, wenn wir das heute bei all den Problematiken und den unterschiedlichen Sichtweisen auf die Dinge und die Daten, die Sie aus dem Stellungnahmeverfahren ja kennen, irgendwie schaffen würden.

Was geschah bisher? Wir haben ein Dossier eingereicht, das vonseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vorläufig bewertet worden ist, und es gab einen Tag, an dem wir alle relativ konsterniert waren. An diesem Tag hätten wir viele wortreiche Erklärungen dafür finden können, was wir unter dem Ausdruck „Aus dem Himmel fallen“ verstehen. Wir hatten nicht damit gerechnet, mit dieser doch sehr klaren Sichtweise des IQWiG konfrontiert zu werden.

Wir haben dann Folgendes getan - ich glaube, das ist wichtig für all die Stellungnehmenden, die unsere schriftliche Stellungnahme nicht kennen -: In Anlehnung an die Empfehlung des IQWiG haben wir eine Subgruppen-Analyse unserer Zulassungspopulation erstellt und diese in einem überarbeiteten Modul 4, in einem Addendum, detailliert und auch farbig markiert dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegt. Darin haben wir die Ergebnisse für diese Subpopulation noch einmal dargestellt und diskutiert. Ich glaube, das ist für all diejenigen wichtig, die zum Beispiel aus Fachgesellschaften stammen und diesen Schriftwechsel nicht kennen.

Ich denke, eine inhaltliche Auseinandersetzung mit der Bemessung des Zusatznutzens würde nicht nur aus formalen Gründen angezeigt sein, sondern letztlich auch den Vertragsärzten eine wertvolle Hilfestellung geben, die unter Beachtung der Richtlinienbeschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses die onkologische Versorgung gestalten.

Vandetanib ist derzeit alternativlos. Darin sind sich alle einig: Die EMA sieht das so, der G-BA sieht das so, das IQWiG sieht das so. Es gibt keine zugelassene therapeutische Alternative, außer, die Patienten bestmöglich mit Supportivmaßnahmen zu versorgen. Es gibt hier für Vertragsärzte also die Möglichkeit, erstmals nicht länger Therapieversuche mit nicht zugelassenen Arzneimitteln, zum Beispiel Tyrosinkinaseinhibitoren, durchführen zu müssen, sondern es steht hier eine von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassene Arzneimitteltherapie für diese sehr, sehr seltene Erkrankung zur Verfügung.

Es gibt eine berechtigte Aussicht auf ein therapeutisches Ansprechen der Patienten beim Einsatz von Vandetanib. Es gibt die Aussicht auf ein längeres progressionsfreies Überleben der Patienten, eine deutlich weniger starke Tumorkachexie, wie das höher bleibende Gewicht unter Vandetanib-Patienten zeigt, und - das ist im Kontext auch sehr wichtig - eine deutlich verzögerte Schmerzverschlimmerung bei all den Patienten, die das Therapeutikum erhalten haben.

Ob Vandetanib notwendig ist - auch die Fachinformation führt ja den Begriff „Notwendigkeit“ explizit ein -, ist letztlich eine individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient. Das ist umso wichtiger, als dass es sich um eine Therapie handelt, die mit sehr ernsten unerwünschten Ereignissen assoziiert sein kann, wie der ausdifferenzierte Risikomanagementplan zeigt. Ich glaube, aus den Diskussionen mit der Zulassungsbehörde und auch aus den von uns vorgelegten Daten wird ersichtlich, dass es immer auch eine stark einzelfallbezogene Abwägung darüber geben muss, ob bei dem Nebenwirkungsprofil, das die Substanz zweifelsfrei hat, der Nutzen im individuellen Fall überwiegt. Das möchten wir an dieser Stelle auch nicht irgendwie relativieren oder Ähnliches. Dessen sind wir uns bewusst.

Wir möchten heute vielleicht noch fünf bis zehn Minuten nutzen, um inhaltlich formale Dinge zu diskutieren, bevor wir dann in die konkrete Diskussion über die Subgruppen-Ergebnisse einsteigen. Das wird mein Kollege Herr Löbner machen, der aus der Medizin stammt und die Daten gut kennt.

Am Ende stellt sich ja die Kernfrage, ob dieses Gremium hier der Auffassung ist, dass die Frühe Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtstudienpopulation durchzuführen ist, oder ob es der Meinung ist, dass dies auf Basis der Subgruppen-Analyse zu geschehen hat, wie dies das IQWiG angefordert hat. Wir haben beides vorliegen. Ich glaube, das ist eine der wenigen binären Entscheidungen, die in diesem Fall zu treffen sind. Dieses Gremium kann sich für den einen oder den anderen Weg entscheiden.

Die Definition der Subgruppen ist nicht binär. Es gibt keine klare Unterscheidung in Bezug auf solche Patienten, die laut Zulassungstext aggressiv und symptomatisch sind. Es gibt keine klare Unterscheidung, die es uns erlaubt, diese Patienten gezielt aus dem Studienkollektiv herauszugreifen.

An dieser Stelle möchte ich auch noch einmal betonen: Ich weiß, es ist immer schwierig, wenn man Dinge prägnant zusammenfasst. Ich möchte mich hier noch einmal auf die Zusammenfassung der vorläufigen Nutzenbewertung durch das IQWiG beziehen, das den Sachverhalt auf den zwei Seiten aus meiner Sicht etwas verkürzt dargestellt, im hinteren Teil aber, Frau Wieseler, deutlich differenzierter diskutiert hat. Die Frage ist immer nur, was für ein Eindruck entsteht, wenn man nur die Kurzzusammenfassung liest und sich nicht die Mühe macht, sich die Details anzuschauen.

In der Frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG heißt es - ich zitiere aus dem IQWiG-Vorbericht -:

Ausführungen der EMA aus dem Zulassungsprozess belegen, dass die Zulassungspopulation innerhalb der Studie 58 klar definierbar und abgrenzbar ist (circa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten).

Das ist eine Interpretation des IQWiG und keine Feststellung der EMA. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man sich das noch einmal vor Augen hält, wenn man sich sozusagen nur auf Basis der Zusammenfassungen bewegt. Ich sagte eingangs auch: Ich glaube, dass es gut wäre, sich die doch sehr differenzierte Beschreibung zur Subpopulation im Anhang bzw. im weiteren Verlauf der vorläufigen Frühbewertung anzuschauen.

Ich möchte hier also noch einmal explizit darstellen: Die EMA hat nicht eindeutig klar definiert, wie „aggressiv“ und „symptomatisch“ zu werten sind. Es stellt sich eben die Frage, ob man das näherungsweise bestimmen will, nämlich auf dem vorgeschlagenen Weg, wie das IQWiG das macht, oder ob man dem von uns vorgelegten Vorschlag folgt. Für beides möchte ich Ihnen noch einmal fünf, sechs Argumente an die Hand geben - egal für welchen Weg Sie sich entscheiden - und beschreiben - ich klammere verfahrensrechtliche Fragen jetzt einmal aus -, was das für den weiteren Ablauf der Bewertung bedeuten kann.

Formal gesehen gibt es aus unserer Sicht ein sehr gewichtiges Argument. Dieses gewichtige Argument ist die Bindungswirkung der Zulassung. Wenn man das formal betrachtet, dann sieht man, dass die Vergleichstherapien im Rahmen der Zulassung - definiert durch die EMA - und der sozialrechtlichen Bewertung - definiert durch den G-BA - faktisch identisch sind.

Würde das Votum „Kein Zusatznutzen“ so aufrechterhalten, dann würde das im vorliegenden Fall den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zunächst widersprechen. Dem steht jedoch § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung klar entgegen. Blicke es bei der proklamierten Unvollständigkeit des Dossiers mit der Bewertungsfolge „Kein Zusatznutzen“, bestünde derzeit faktisch ein solcher Widerspruch zur Rechtsverordnung.

Ich möchte jetzt zu dem Punkt kommen, dass man das auf der einen Seite quasi auf Basis der Gesamtpopulation und auf der anderen Seite auf Basis der vom IQWiG geforderten Subgruppen-Analyse bewertet.

Zunächst vielleicht auch noch einmal einen verfahrenstechnischen Hinweis: Wir haben gelernt, dass es neben der formalen Unvollständigkeit auch eine inhaltliche Unvollständigkeit gibt. Das Modul, das wir nachträglich erstellt haben, hätten wir sicherlich auch im Verfahrensverlauf problemlos relativ schnell und zügig vorlegen können.

Wir haben zwischendurch ja auch eine Anfrage des IQWiG bekommen, ob man die Daten aus Modul 5 auch für die Bewertung nutzen darf. Dem haben wir nicht widersprochen. Das war ja vermutlich ein Zeitpunkt, an dem schon klar war, dass das IQWiG gerne einen anderen Schnitt der Daten haben würde.

Ich mache dem IQWiG hier jetzt keinen verfahrenstechnischen Vorwurf, aber ich finde es einfach unbefriedigend, dass man sozusagen das Wissen, dass noch eine andere Analyse gewünscht ist, nicht kommuniziert, sodass der Hersteller diese nicht liefern kann. Ich finde, das hat nicht viel mit Dialog zu tun. Der ist hier im Verfahren leider offensichtlich nicht vorgesehen. Aus meiner Sicht wäre er aber dringend angezeigt. Ich hoffe, das, was ich beschrieben habe, ist hinreichend klar geworden. Ich

finde es vom Ergebnis her gedacht einfach schade, weil wir einfach gute Daten für das Arzneimittel präsentieren können.

War das Dossier nun unvollständig oder nicht? Auf diese Frage möchten wir für den Fall, dass man sich auf den Standpunkt stellt: „Ja, es war vollständig“, wie folgt zusammenfassend sagen:

Die Vollständigkeit ergibt sich aus folgenden Gesichtspunkten:

Erstens. AstraZeneca hat die auch der Zulassung zugrunde liegende Studie 58 seinem Dossier zugrunde gelegt. Die Zulassungsbehörde hat auf dieser Grundlage das Präparat Caprelsa[®] mit dem Wirkstoff Vandetanib für die Behandlung des aggressiven und symptomatisch medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen.

Wenn also die EMA auf Grundlage der Studie 58 die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet erteilen konnte, ist grundsätzlich zunächst nicht einzusehen, warum das IQWiG auf Grundlage der gleichen Evidenz nicht imstande sein sollte, die Nutzenbewertung für das zugelassene Anwendungsgebiet durchzuführen.

Zweitens. Das von AstraZeneca vorgelegte Dossier ist auch deswegen nicht unvollständig, weil die vom IQWiG geforderte Subgruppen-Analyse für solche Patienten, die unter einem aggressiven und symptomatischen MTC leiden, auch nicht umsetzbar ist. Die EMA hat die Zulassung von Caprelsa[®] auf jene Patienten fokussieren wollen, für die aus ärztlicher Sicht ein dringender medizinischer Handlungsbedarf besteht. Die Fachinformation führt hier den Begriff der Notwendigkeit ein, auf den ich später noch einmal eingehen möchte.

Drittens. Die EMA hat sich des nicht näher operationalisierbaren Kriteriums „aggressiv und symptomatisch“ bedient, um solche Patienten zu umschreiben, bei denen sich nach Einschätzung des behandelnden Onkologen unter Berücksichtigung des klinischen Bildes, der radiologischen Befunde und von Biomarkerdaten der Krankheitszustand rapide verschlechtert. Eine valide und klare Abgrenzung der Zulassungspopulation aus der ursprünglichen Studienpopulation ist anhand dieser Merkmale jedoch zumindest nicht zweifelsfrei möglich.

Aus Sicht von AstraZeneca ist die Auffassung des IQWiG, dass insoweit eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung vorzunehmen ist, hiermit nicht gleichzusetzen. Es ist ja das zentrale Argument des Instituts, dass das eben die bestmögliche Näherung sei. Eine Gleichsetzung dieser Teilpopulation aus der Zulassungsstudie mit der eigentlichen Zulassungspopulation erscheint eher fernliegend, zumal die EMA selbst die Begriffe „progressiv“ und „aggressiv“ im EPAR unterschiedlich definiert hat. Dazu gibt es eine Textpassage, die Herr Löbner gleich zitieren wird.

Viertens. Im Ergebnis handelt es sich bei der vom IQWiG vertretenen Auffassung somit um eine - es ist mir wichtig, das zu betonen - nicht vorhersehbare Sicht der Dinge. Wir haben es also so nicht vorhergesehen. Aus meiner Sicht darf das jetzt auch nicht über die Vollständigkeit des Dokuments entscheiden. Hierfür spricht insbesondere, dass die Nutzenbewertung, wie erwähnt, nach § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung den Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Ich hatte es schon ausgeführt: Wenn es dabei bliebe, würde genau das der Fall sein.

Fünftens. Insbesondere bestand vor dem Hintergrund der Bindungswirkung der Zulassung auch keine Pflicht von AstraZeneca, die vom IQWiG geforderte Subgruppen-Analyse vorzulegen. Da der Komparator der der Zulassung zugrunde liegenden Studie 58, vorliegend, der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, steht mit bindender Wirkung für das IQWiG und den G-BA fest, dass ein Zusatznutzen mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von Caprelsa[®] belegt ist und insbesondere auch der Nutzen die Risiken überwiegt. Es gibt ja keine therapeutischen Alternativen.

Die EMA hat diese Abwägung anhand der Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Overall Response Rate“ und „Patientenberichteter Outcomes“, also zum Beispiel „Time to Worsening of Pain“ - Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung -, getroffen.

Sechstens. Ein Blick in die Fachinformation zeigt, dass die Spezifikation „aggressive und symptomatische Erkrankung“ damit begründet wird, dass eine Behandlung mit Vandetanib, natürlich auch vor dem Hintergrund der möglichen Behandlungsrisiken, nur bei diesen Patienten notwendig sei. Aus

unserer Sicht entzieht sich die Beurteilung der Notwendigkeit einer Behandlung grundsätzlich den Bewertungen des IQWiG.

Hier auch noch einmal ergänzt: Die EMA begründet ihre Entscheidung über die Ausdifferenzierung der Zulassung ausdrücklich nicht damit, dass etwa nur Evidenz für diese Patienten vorläge, sondern sie begründet sie mit der Dringlichkeit des medizinischen Bedarfs und vor dem Hintergrund der im Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschriebenen klinischen Evidenz - übrigens ohne jede Erwähnung von Post-Hoc-Subgruppen-Analysen.

Das waren also die Ausführungen in Bezug auf unseren Standpunkt, dass das Dossier nicht unvollständig war. Ich glaube einfach und hoffe, dem Gremium wird klar, dass es hinsichtlich der Frage, was Zulassungspopulation ist und was nicht, keine Schwarz-Weiß-Entscheidung gibt.

Gibt es Zwischenfragen, Herr Schaaber?

Herr Schaaber: Ja. - Ich habe gerade zum Punkt „Begrenzung der Population“ nachgelesen. Sie haben gesagt, das sei einseitig und nicht mit dem Schaden begründet worden. Das sehe ich aber anders. Ich lese nur einmal einen Satz vor:

The SAG was requested to define the restricted population of patients in whom the absolute benefit in terms of progression prevention would compensate for the overall safety profile ...

Das ist doch eine eindeutige Nutzen-Schaden-Abwägung, die hier vorgenommen worden ist.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Genau, das ist das, was Zulassungsbehörden machen. Das habe ich auch nicht in Abrede gestellt.

Kommen wir vielleicht zum zweiten Punkt. Es geht jetzt darum, dass sich das IQWiG auf den Standpunkt stellt, das eingereichte Dossier hätte auf Basis der Ergebnisse für diese Subgruppe, die auch der FDA und der EMA vorgelegt wurden, bewertet werden müssen. Aus meiner Sicht ist es auch dann, wenn man sich auf diesen Standpunkt stellt, nicht angezeigt, Caprelsa[®], also dem Vandetanib, einen Zusatznutzen abzusprechen. Dafür sprechen insbesondere folgende Gesichtspunkte:

Erstens. Aus dem von uns vorgelegten Addendum zum bisherigen Modul 4 des Dossiers ergibt sich, dass die Studienergebnisse für die vom IQWiG als Zulassungspopulation benannte Teilpopulation weitgehend kongruent sind mit den Ergebnissen für das in die Studie eingeschlossene Gesamtkollektiv. Bei beiden Populationen zeigt sich aus Sicht des Unternehmens ein erheblicher Zusatznutzen für Caprelsa[®]. Im Lichte des Verhältnismäßigkeitsprinzips wäre nicht einzusehen, warum bei dieser Sachlage gleichwohl ein fehlender Zusatznutzen für das Produkt fingiert würde.

Zweitens. Das gilt umso mehr, als nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung ohnehin als belegt gilt. Bei Caprelsa[®] handelt es sich in materiell-rechtlicher Hinsicht bekanntlich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Die EMA hat dem Produkt im Jahre 2006 dementsprechend einen solchen Status zugesprochen, also einen Orphan-Drug-Status.

Dass AstraZeneca aus anderen Gründen, nämlich zur Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikates zur Umsetzung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes, diesen Status freiwillig in formeller Hinsicht aufgegeben hat, ändert nichts an der materiell-rechtlichen Bewertung. Nach dem Willen des Gesetzgebers geht es bei der Privilegierung von Orphan Drugs innerhalb der Nutzenbewertung nicht um einen formellen Status, sondern um die Merkmale eines Produktes, die durch den formellen Status lediglich bestätigt werden. Die Kriterien haben sich seitdem nicht geändert.

Ist aber, wie im vorliegenden Fall, bereits durch eine einschlägige Entscheidung der EMA verbindlich dokumentiert worden, dass dieses Merkmal eines Orphan Drug gegeben ist, dann kann es aus unserer Sicht nicht davon abhängen, ob der entsprechende formelle Status seitens des Unternehmens freiwillig aufgegeben wurde. Auch vor diesem Hintergrund gilt es aus unserer Sicht, den Zusatznutzen von Caprelsa[®] anzuerkennen.

Es ist vielleicht auch ganz hilfreich, hier noch einmal in die von uns zitierte Gesetzesbegründung hineinzuschauen, die wir in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren ja noch einmal genannt haben. Dort geht es darum, warum solche Produkte von der Frühen Nutzenbewertung ausgenommen werden

sollen. Hier ist sehr klar ablesbar, dass es darum geht, dass es zu keinen widersprüchlichen Ergebnissen zwischen Nutzenbewertung und Zulassungsentscheidung kommen soll.

Drittens. Vor dem Hintergrund des Rechts auf faire Teilhabe am Wettbewerb und des Grundsatzes der Selbstbindung der Verwaltung würde es widersprüchlich sein, wenn der G-BA die im Stimmungsverfahren nachgereichten Daten nicht berücksichtigen würde. So hat der G-BA unseres Wissens im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung der Triple-Kombination „Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovir“ bei einer vorliegenden inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers das IQWiG gleichwohl beauftragt, die nachgereichten Daten in einem Addendum zur Nutzenbewertung zu bewerten.

Im vorliegenden Fall kann nichts anderes gelten. Aus unserer Sicht haben wir dadurch gegenüber dem G-BA einen Anspruch auf Gleichbehandlung.

Viertens würde erkennbar auch der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung widersprochen, wenn auf Grundlage der gleichen Zulassungsstudie dem Präparat der Zusatznutzen abgesprochen werden würde.

Das war also die Zusammenfassung in Bezug auf diese zwei Fälle. Es geht darum, welche Sicht der Dinge man einnimmt. Aus unserer Sicht ist es nicht intuitiv nachvollziehbar, vorab zu ahnen und antizipierbar gewesen, dass eine solche Subgruppen-Auswertung vorgelegt werden muss.

Falls dieses Gremium dieser Ansicht des IQWiG folgt, haben wir im Rahmen des Stimmungsverfahrens aus unserer Sicht Abhilfe dadurch geschaffen, dass wir genau die Ergebnisse dieser Subgruppe nachgereicht haben. Es wäre für uns kein Problem gewesen, das zu einem früheren Zeitpunkt zu tun, und wir hätten das auch gemacht, weil wir uns gerade vor dem Hintergrund einer sehr seltenen Erkrankung und fehlender therapeutischer Alternativen bemühen wollen, dass dieses Produkt erstens erhältlich ist und zweitens auch erhältlich bleiben wird.

Das waren einige einleitende, allgemeine Aspekte.

Ich habe hier jetzt keine Agenda vorliegen. Die Ablaufpunkte 2 und 3 entfallen bei Orphan Drugs normalerweise, aber ich glaube, so weit sind wir noch nicht. Deswegen würde ich vorschlagen, dass wir uns den Punkten 2 und 3 auch noch zuwenden, wenn Sie zu dem ersten Teil keine Fragen haben. - Sonst würde ich an den Kollegen Löbner weitergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Runge, ich würde vorschlagen, dass Sie die Sitzungsleitung zunächst einmal dem Vorsitzenden überlassen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, natürlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir werden uns den Problembereichen natürlich zielgerichtet und mit der gebotenen Effektivität nähern. - Herzlichen Dank für diesen einführenden Vortrag.

Ich frage jetzt einmal in Richtung der Bänke: Gibt es dazu Feststellungen, Anmerkungen? - Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. - Herr Runge, ich kann Ihnen sagen, dass wir das Gefühl, aus allen Wolken zu fallen, mit Ihnen geteilt haben. Aus unserer Sicht war die Sachlage ganz klar, sodass uns unklar war, warum Sie nicht Daten für diese Subgruppe eingereicht haben. Ich glaube, Sie mussten hier auch nicht Ihre Intuition walten lassen, weil die gesetzliche Lage eigentlich ganz klar ist.

Die Bewertung erfolgt innerhalb des Zulassungsstatus. Das macht auch ausgesprochen Sinn, weil durch die Ergebnisse von Patienten außerhalb der Zulassung die Effekte auf Patienten innerhalb der Zulassung einfach unter- oder überschätzt werden können. Es ist also kein formales Kriterium, wie das hier immer dargestellt wird, sondern ein inhaltlich ausgesprochen sinnvolles Kriterium, die Bewertung innerhalb des Zulassungsstatus vorzunehmen.

Sie haben die Vorgabe des Gesetzes zum Beispiel bei der Ticagrelor-Bewertung auch nicht infrage gestellt. Dort haben Sie die Subgruppe aus der PLATO-Studie im Dossier zur Verfügung gestellt. Es war für Sie dort offensichtlich keine Frage, dass innerhalb des Zulassungsstatus bewertet werden sollte. Insofern war uns bei diesem Dossier in der Tat nicht klar, warum Sie die Daten für die Subgruppe nicht vorgelegt haben.

Sie haben dann gesagt, dass die EMA auf Basis der Studie 58 zugelassen hat. Das ist richtig, aber auch die EMA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens Daten für eine Subgruppe angefordert, um besser zu verstehen, welchen Patienten man bei dem vorliegenden Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparat geben sollte. Diese Subgruppe wird im EPAR diskutiert. Auch diesem Grund ist mir nicht klar, warum es für Sie so neu war, dass man diesen Zulassungsstatus diskutieren sollte.

Das vielleicht erst einmal zu dem Punkt, dass in keiner Art und Weise voraussehbar war, dass wir die Frage stellen würden, welche Effekte dieses Präparat in der zugelassenen Subgruppe hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht ergänzend dazu zunächst Frau Dr. Grell und dann Frau Dr. Steiner und Frau Dr. Haas. - Bitte.

Frau Dr. Grell: Herr Runge, ich würde mit Ihnen ja viel lieber Fakten diskutieren, aber dass Sie sich wirklich noch die Frage gestellt haben, nicht wie Sie diese Subgruppe betrachten, sondern ob Sie diese Subgruppe betrachten, obwohl die Wissenschaftlichen Beiräte sowohl bei der EMEA als auch bei der FDA klar gesagt haben, das müsse aufgrund der Toxizität und der Tatsache, dass das Risiko und der Benefit mit Blick auf diese völlig unklare PFS bei diesen Patienten nicht in Einklang zu bringen sind - bezogen auf die Gesamtpopulation -, eingeschränkt werden, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht hören wir jetzt erst einmal eine Antwort darauf. Danach folgen Frau Dr. Steiner und Frau Dr. Haas.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, das war eher eine Feststellung als eine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber Sie haben die Möglichkeit, darauf zu replizieren.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Frau Wieseler stellte die Frage, warum uns das vorab nicht klar gewesen ist. Uns war klar, dass das bei der heutigen Anhörung eine der Kernfragen sein würde. Ich werde gleich Herrn Dr. Löbner bitten, etwas dazu zu sagen.

Zunächst möchte ich aber verständlich machen, warum wir vor dem Hintergrund der Daten und vor allen Dingen aus den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden heraus keinen Datenausschnitt zu Subgruppen vorgelegt haben. Noch einmal: Die Subgruppe, für die wir dann Daten vorgelegt haben, wie es das IQWiG gefordert hat, zeigt ja quasi kongruente Ergebnisse in Bezug auf die Ergebnisse für die Gesamtpopulation. Natürlich ist die Fallzahl anders, was dazu führt, dass sich Konfidenzintervalle verschieben, aber die Punktschätzer sind alle in der gleichen Größenordnung.

Ich glaube, man muss verstehen, wie in diesem Zulassungsprozess der Dialog mit der Zulassungsbehörde war, die sich ja immer wieder einmal verschiedene Subgruppen angeschaut hat. Sie hat das ja nicht nur in Bezug auf die Symptomatik gemacht, sondern sie hat sich auch Biomarker usw. angeschaut. Bei ihrer Entscheidung ist sie aber immer auf die Gesamtpopulation zurückgekommen. Durch die letztliche Ausgestaltung der Zulassung hat sie aber klargemacht und auch klar signalisiert: Behandelnder Arzt, Du musst Dir sehr, sehr klar darüber bewusst sein, welchen Patienten Du das Arzneimittel wirklich gibst.

Vielleicht übergebe ich an dieser Stelle einmal an Herrn Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Damit man diese Diskussion verstehen kann, ist es ganz wichtig, zu wissen: Wir sprechen hier über eine sehr seltene Erkrankung. Das heißt, Studien zu dieser Erkrankung sind natürlich schwierig, weil es einfach nicht viele Patienten gibt, und die Möglichkeit, verschiedene Sachen auszuwerten, ist erst einmal begrenzt.

Um die bestmögliche Evidenz für Vandetanib zu zeigen, haben wir die Gesamtpopulation für die Zahlen herangezogen. Wann immer Sie eine Studie haben: Die beste Evidenz ergibt sich natürlich dann, wenn Sie die Ergebnisse aus einer großen Studie mit prädefinierten und darauf gepowerten Endpunkten zeigen.

Wir konnten zeigen - diese Ergebnisse lagen dem IQWiG ja auch vor -, dass prädefinierte Unterauswertungen, die durchaus auch Aspekte zeigen, die man für bestimmte Patientengruppen in Erwägung ziehen kann, ergeben haben, dass die Ergebnisse über diese Patientengruppen hinweg sehr

konsistent waren. Wir konnten damit ebenso wie die EMA davon ausgehen, dass die Ergebnisse der Gesamtstudie auf die Zulassungspopulation übertragbar sind.

Was hier, denke ich, zum Teil zu der vielleicht verständlichen Verwirrung beiträgt, ist die Tatsache, dass die EMA relativ spät im Verfahren von dem Wort „progressiv“ Abstand genommen und das Wort „aggressiv“ verwendet hat. Das hat sie aber mit einer ganz speziellen Intention getan.

Während der Begriff „progressiv symptomatisch“ in dieser Studie sehr klar definiert war und entsprechende Unterauswertungen der EMA übergeben wurden, ist das Wort „aggressiv“ alleine klinisch definiert; es basiert auf der Einschätzung des behandelnden Arztes. Die EMA schlägt vor, dass hier sowohl klinische als auch laborchemische als auch radiologische Faktoren einbezogen werden sollen.

Wir haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass wir hinsichtlich der Frage, ob diese Populationen „progressiv“ und „aggressiv“ deckungsgleich sind, eine andere Meinung vertreten als das IQWiG, wobei auch das IQWiG auf Seite 20 seines Berichts dezidiert sagt - ich darf zitieren -:

Zudem lässt sich erkennen, dass „aggressiv“ und „progressiv“ nicht als vollständig synonym angesehen werden.

Sie stimmen uns also darin zu, dass diese beiden Populationen nicht als synonym anzusehen sind. Sie gehen davon aus, dass sie die bestmögliche Näherung bieten. Das ist durchaus eine Sicht, die man haben kann, aber keine, die sich zwangsläufig ergibt.

Die EMA hat den Begriff „aggressiv und symptomatisch“ bewusst nicht auf eine Konstellation festgelegt, um der Vielzahl an Möglichkeiten, die bei diesen Patienten besteht, Rechnung zu tragen. Als pharmazeutischer Unternehmer können wir diese Exergese und die Definition von „aggressiv“ nicht verengen und danach eine Studiauswertung betreiben. Das steht uns nicht zu. Wir können die Entscheidung, wie „aggressiv“ definiert wird, nicht selber treffen.

Die EMA - das möchte ich noch einmal betonen - hat auf Grundlage der Gesamtpopulation und auf Grundlage zusätzlicher Daten aus anderen Studien mit Vandetanib die Wirkung und Sicherheit von Vandetanib bewertet. Wir konnten eine bisher unerreichte Wirksamkeit bei nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom zeigen. Es ist aber auch klar - das wurde schon mehrfach betont -, dass diese Substanz auch mit dem Risiko durchaus ernst zu nehmender Nebenwirkungen verbunden ist.

Um diesem Sicherheitsprofil von Vandetanib Rechnung zu tragen - dieses Sicherheitsprofil ist sehr konsistent gegenüber vielen Subgruppen in der Studie 58 -, um den behandelnden Ärzten einen Leitfaden dafür zu geben, bei welchen Patienten der dringendste Bedarf für eine Therapie besteht, und damit das Verhältnis von Nutzen und Risiko am besten ist - das haben Sie auch schon ausgeführt; der Nutzen muss das Risiko eindeutig überwiegen -, wurde die Indikation „nicht resektables metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes medulläres Schilddrüsenkarzinom“ um die Worte „aggressiv“ und „symptomatisch“ erweitert.

Ich darf aus dem EPAR zitieren:

Following the SAG's advice, the indication was revised to include aggressive and symptomatic disease. The choice of "aggressive" instead of "progressive" was justified by the fact that the term of "progressive" remains ambiguous (RECIST progression as in the primary criteria or including clinical, RX and biological criteria) and the term "aggressive" is likely to address patients condition with rapid deterioration, for whom an urgent treatment is required.

Frei übersetzt heißt dies: Auf Ratschlag der SAG, also der Safety Advisory Group, wurde die Indikation überarbeitet, damit aggressive und symptomatische Erkrankungen darin enthalten sind. Die Wahl „aggressiv“ anstelle von „progressiv“ wurde damit gerechtfertigt, dass das Wort „progressiv“ mehrdeutig ist - in Klammern: Progression nach RECIST oder einschließlich radiologischer, klinischer und laborchemischer Kriterien -, während die Bezeichnung „aggressiv“ voraussichtlich einen Patientenzustand beschreibt, für den eine dringende Behandlung erforderlich ist.

Die EMA stellt damit zwei Dinge klar:

Erstens. „Aggressiv und symptomatisch“ wurde eingeführt, um eine Patientenpopulation zu charakterisieren, bei der die Behandlung besonders dringend ist. Diese Patientenpopulation wird auch gesehen.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Substanz wurden hingegen auf Grundlage der gesamten Patientenpopulation festgestellt. Ein klar positives Nutzen-Risiko-Verhältnis wird bei diesen speziellen Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf gesehen. Ich glaube, alle Kollegen aus den Kliniken unter uns werden Patienten vor Augen haben, bei denen ein solcher aggressiv-symptomatischer Verlauf vorliegt.

Zweitens. Damit wird auch klargestellt, dass die EMA die Begriffe „progressiv“ und „aggressiv“ klar unterscheidet. Die Entscheidung darüber, welche Patienten einen aggressiven Verlauf haben, trifft der behandelnde Arzt auf der Grundlage laborchemischer und radiologischer Befunde. Wie schon gesagt: Sie können sich eine Vielzahl von Konstellationen vorstellen, bei denen die Patienten bei Abwägung der verschiedenen Befunde von aggressiven Erkrankungen ausgehen würden.

Als Beispiele nennt die EMA laborchemische Tumorzeichen wie Kalzitinin oder ein karzinoembryonales Antigen. Hierzu liegen im ursprünglich eingereichten Dossier ja auch die Subgruppen-Auswertungen vor. Es ist allerdings auch eine Vielzahl weiterer klinischer Konstellationen denkbar, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

Die EMA spricht auch von raschem Tumorwachstum und der Bedrohung vitaler Strukturen. Wir reden hier ja von Strukturen, die den Hals und das Mediastinum betreffen und in den Knochen metastasieren. Das sind andere Beispiele, die genannt werden.

Es mag zwischen den Patientengruppen „aggressiv“ und „progressiv“ sicherlich Überlappungen geben, allerdings sind die Populationen keineswegs identisch. Ein Beispiel: Wenn ein Patient eine stark zunehmende Schmerzsymptomatik und rasant ansteigende Biomarker hat, dann würden Sie auch ohne, dass Sie in dem Röntgenbild oder im CT eine Progression sehen, von einem aggressiven Verlauf sprechen. Es ist die unmittelbare Nähe eines Tumors zu vitalen Strukturen und zu Nerven. Oft entscheiden nur wenige Mikrometer darüber, ob ein Patient Schmerzen hat oder nicht.

Das ist ein Beispiel für einen Patienten, bei dem der Verlauf der Erkrankung sicher mit „aggressiv und symptomatisch“, aber nicht mit „progressiv“ bewertet würde. Ich bin mir sicher, dass die Definition bewusst offengehalten wurde, um die verschiedenen klinischen Konstellationen zu inkludieren, bei denen dringendes Handeln erforderlich ist.

Aufgrund dieser verschiedenen Konstellationen konnten wir im Nachhinein nicht eine Zulassungsstudie vorab definieren, in der wir uns diese Patienten anschauen. Noch viel weniger konnten wir die Untergruppen in dieser Studie in irgendeiner Form so „schneiden“, dass wir diese Patienten identifizieren konnten.

Zusammengefasst: Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Vandetanib wurden durch die EMA anhand der Gesamtpopulation beurteilt. Die Begriffe „aggressiv“ und „symptomatisch“ wurden spät ins Verfahren eingeführt, mit der Intention, dem behandelnden Arzt die Patientengruppe mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis zu kennzeichnen.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung vorgeschlagen, dass die Patientenpopulation mit progressiv-symptomatischer Vorgeschichte als beste Näherung an diese Patientengruppe mit aggressiv-symptomatischem Verlauf ausgewertet werden sollte.

Ich glaube, wir werden uns die Ergebnisse unter dem Punkt „Nutzen und Zusatznutzen“ sicher noch genauer anschauen, aber kurz gesagt: Die Ergebnisse sind in allen prädefinierten Endpunkten, die in der Gesamtgruppe positiv waren, auch für diese Untergruppe konsistent. Dort treten teilweise wirklich fast die gleichen Hazard Ratios auf. In einem Punkt ist es sogar noch etwas ausgeprägter, nämlich hinsichtlich der Zeit, während der den Patienten durch Vandetanib eine Verschlimmerung ihrer Schmerzen erspart wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Mir liegt jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen vor, und zwar von Frau Dr. Steiner, Frau Dr. Haas, Herrn Professor Wörmann, Frau Eckhardt, Frau Dr. Nahnauer und Herrn Dr. Fassnacht.

Ich habe auch noch eine Frage, die man im Rahmen der Beantwortung weiterer Fragen vielleicht auch einmal kurz streifen könnte.

Herr Runge, Sie hatten eben in Ihrer Einführung gesagt, es gebe eine Zulassung, und jede Zurückweisung aus formalen Gründen würde im Prinzip zu einem Wertungswiderspruch und damit eben

auch zu einer unterschiedlichen Feststellung bezogen auf die Grundzulassung durch die Zulassungsbehörde führen. Dazu sage ich: Aus meiner Sicht der Dinge ist das im SGB V ja gerade so angelegt. Es ist eine gesetzliche Option, die vom Gesetzgeber ausdrücklich so vorgesehen ist, dass aus formalen Gründen ein Zusatznutzen möglicherweise als nicht belegt gilt. Sie intendiert nicht eine Entscheidung in der Sache, in der man entgegen dem Votum der Zulassungsbehörde sagen würde: Das Arzneimittel ist schlechter oder Gott weiß was als andere Präparate.

Vor diesem Hintergrund hat mich diese Argumentationsschiene, so hübsch sie zunächst klingt, zwar nachdenklich gemacht, aber nicht überzeugt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Sie hatten dann auch eine rechtspolitisch interessante Feststellung getroffen, für die ich gerne vielleicht auch einen juristischen Beleg haben möchte. Vielleicht gibt es ja auch eine Entscheidung dazu. Sie haben nämlich verkürzt gesagt: einmal Orphan Drug, immer Orphan Drug. Man hat einen formalen Status, und wenn dieser formale Status aufgegeben wird, dann wirkt er materiell, bis irgendwelche dramatischen Ereignisse in der Neuzeit - Umsatzsteigerungen oder was auch immer - geeignet sein könnten, diesen Status infrage zu stellen. Daraus hatten Sie Rechtsfolgen abgeleitet.

Das ist aus Ihrer Sicht vielleicht plausibel und war im Vortrag auch sehr schön anzuhören, aber das hatte ich bislang noch nicht gehört. Das würde das Verfahren auch ein Stück weit in einem anderen Licht erscheinen lassen. Man kann sich dann vorstellen, dass jeder, der als Orphan Drug anerkannt ist, auf diesen Status verzichten kann. Wenn er gleichwohl fortwirken würde, dann hätte das bei der Betrachtung jedenfalls, im materiellen Sinne, ja keine Rechtsfolgen.

Das ist für mich als Jurist eine spannende Frage. Dazu würde ich von Ihnen gerne den einen oder anderen Beleg aus der Judikatur erhalten oder sonst etwas hören.

Wir fangen jetzt aber mit den Fragen an. - Frau Dr. Steiner, bitte.

Frau Dr. Steiner: Vielen Dank. - Herr Runge, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dann haben Sie eingangs gesagt, dass sich aus der Fachinformation eine Behandlungsnotwendigkeit für die Gesamtpopulation ergeben würde. Das kann ich nicht ganz in Einklang mit den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für den Wirkstoff - auch in der Fachinformation - bringen. Dort steht eben, eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein sei nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Deshalb haben mich Ihre Ausführungen hier etwas irritiert.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, hier fällt sozusagen Gesagtes und Verstandenes ein bisschen auseinander.

Frau Dr. Steiner: Sie hatten darauf hingewiesen, dass es laut Fachinformation eine ärztliche Behandlungsnotwendigkeit gibt.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Nein, ich habe nicht gesagt, dass es eine Notwendigkeit einer Behandlung für die Gesamtpopulation gibt, sondern dass die EMA im Rahmen der Fachinformation den Begriff der Notwendigkeit eingeführt hat, um dem Arzt sozusagen individuell die Antwort auf die Frage zu ermöglichen, ob das aus seiner Sicht ein Patient mit einem aggressiven und symptomatischen Karzinom ist. Das ist nicht gleichbedeutend damit, dass das für alle notwendig ist. Das definitiv nicht!

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Haas.

Frau Dr. Haas: Um zu Beginn auf das Letzte einzugehen: Es war nicht die Idee der EMA, den Begriff der Behandlungsnotwendigkeit in die Fachinformation einzuführen, sondern diese muss bei jedem Patienten und bei jedem Präparat, das man anwendet, bestehen. Das ist nicht das Besondere oder etwas Neues. Aufgrund dessen, wie das hier formuliert ist, habe ich den Widerspruch beim Lesen dieser Passage aber auch empfunden. Vielleicht können Sie später wirklich noch einmal ein bisschen genauer darauf eingehen.

Jetzt komme ich zu dem, was ich eigentlich fragen wollte: Wir haben von Ihnen von dem Addendum vom 6. Juli 2012 gehört. Eventuell soll durch den Unterausschuss eine Zweitbewertung vom IQWiG veranlasst werden. Das war Ihr Lösungsvorschlag für das Problem, dass der Zulassungsan-

trag, die erteilte Zulassung und die daraus folgenden Gruppen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für Sie nicht durchsichtig genug waren.

Es gibt aber noch eine Lösungsmöglichkeit, und ich würde gerne wissen, ob Sie darüber auch einmal nachgedacht haben. Nach § 35 a Absatz 5 b der AMG-Novelle haben Sie als zu Beschließender nämlich die Möglichkeit, bis zum 31. Dezember jederzeit eine neue Nutzenbewertung zu beantragen. Sie könnten Ihr Modul 4 inklusive des Addendums auch als Teil eines neuen Dossiers verstehen und damit einen komplett neuen Antrag stellen. Sie müssen darauf jetzt nicht sofort antworten, aber das ist zumindest ein Gedanke, der mir bei Ihrem so intensiven Vortrag kam.

Ich empfinde die Diskussion über „progressiv-symptomatisch“ und „aggressiv-symptomatisch“ für diesen Kreis hier als eine Scheindiskussion. Bei einer Substanz, für die es in der Therapie metastasierter Patienten, einem Krankheitsbild, das ich gut kenne und das einen wirklich dramatischen Medical Need hat, nur sehr wenige Alternativen gibt, ist für mich die überschneidende Teilmenge viel logischer, als es die Unterschiede sind, die Sie hier eben präsentiert haben. In der Folge der Anhörung würde ich gerne ein bisschen konstruktiver an diese Dinge herangehen. Das alles war mir jetzt zu formal und zu problemorientiert. Wie gesagt: Deswegen hatte ich die Idee, dass es ja auch noch eine andere Lösungsmöglichkeit gibt.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich sage es einmal so: Ich glaube, durch die innerhalb von drei Wochen erfolgte Nachreichung des Dossiers haben wir Konstruktivität erkennen lassen. Mir ist es aber natürlich auch wichtig, die Unternehmensinteressen hier so zu vertreten, dass Sie auch wahrnehmen, warum wir zu dieser Entscheidung gekommen sind.

Das war jetzt der formale Teil. Sie sprachen Themen wie Orphan-Drug-Status usw. an. Wir haben auch noch den inhaltlichen Teil zu besprechen; den muss es geben.

Zur Subgruppen-Auswertung: Uns gehen die Optionen aus. Wir hatten vor dieser Anhörung keine andere Option, als die Subgruppen-Auswertung vorzulegen. Die Neuerungen, die der Gesetzgeber vorsieht, waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Stellungnahme noch nicht verabschiedet, wenn ich mich richtig erinnere. - Nicht?

Frau Dr. Haas: Mit der dritten Lesung gilt dieser neue Absatz 5b.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Okay, das war also nicht zustimmungspflichtig durch den Bundesrat.

Es gibt hier also offensichtlich verschiedene Optionen. Wichtig sind die Fragen: Was bedeutet das für die Versorgung? Wie geht es auf der Zeitschiene weiter?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich möchte hieran anschließen. Wir sollten jetzt die Wortmeldungen abarbeiten, die sich auf das Formale beziehen.

Mir wäre es aber auch ganz wichtig, dass wir dann auch noch auf die Wirkungen zu sprechen kommen; denn unabhängig davon, ob das Dossier unserer Meinung nach ausreichend war oder nicht, ob es einen Präzedenzfall gibt oder nicht und ob faktisch ein neuer Antrag sofort gestellt werden könnte, der im Verfahren dann natürlich auch relativ schnell bearbeitet werden würde, kommen wir irgendwann zu der Frage, ob sich die Versorgung der Menschen verbessert. Das ist eben der entscheidende Knackpunkt, den ich gerne herausventilieren möchte. Das Verfahren bekommen wir dann schon in irgendeiner Form vernünftig abgebildet.

Ich rufe jetzt die weiteren Wortmeldungen auf: Herr Professor Wörmann und Frau Eckhardt sind die nächsten beiden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde jetzt schon gerne zum Inhaltlichen kommen, um sozusagen die ärztliche Realität einzuführen, wenn das okay ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe drei kurze Punkte anzusprechen:

Erstens. Wir halten die Vergleichstherapie für sinnvoll. Es gibt keine andere zugelassene Therapie für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Es ist das erste Mal, dass wir hier in der Erstlinientherapie

eine Nutzenbewertung für ein Medikament haben, für das es keine Vergleichstherapie gibt. Das ist ein Durchbruch.

Zweitens. Das ist eine Neuerung: Hier wird das progressionsfreie Überleben und nicht Overall Survival bewertet. Auch das halten wir hier für sinnvoll, weil Cross-over frühzeitig notwendig ist. Man kann die Placebogruppe nicht weiter behandeln. Es ist spannend, dass von dreizehn Respondern in der Kontrollgruppe zwölf Vandetanib bekommen haben. Das belegt noch einmal die Wirkung.

Ich glaube, es ist auch wichtig, hier zu sagen: Es ist das erste Mal, dass ein Surrogatparameter für Overall Survival genommen wird. Das ist hier, glaube ich, absolut nachvollziehbar.

Drittens. Welche Patienten sollen behandelt werden? Es gibt in Deutschland nur wenige Patienten mit einer solchen Erkrankung. Das sind nur wenige Hundert. In Deutschland gibt es auch nur wenige Zentren, in denen das intensiv behandelt wird. Alphabetisch genannt sind das Essen, Halle, München und Würzburg. Dort werden die meisten Patienten behandelt. Wir haben diese Zentren im Vorfeld unserer Stellungnahme kontaktiert.

Kurz zu der Frage, welche Patienten behandelt werden sollten: Unsere Stellungnahme war auch dahin gehend ganz klar: Es müssen nicht alle diese Patienten behandelt werden, sondern es gibt eine durchaus definierbare Untergruppe - auch nach Leitlinien -, die behandelt werden sollte.

Ich würde die Liste der Zentren gerne überspringen wollen. Herr Dr. Fassnacht ist in Würzburg zuständig. Das ist eine der Kliniken, die die meisten dieser Patienten behandeln. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich Herrn Dr. Fassnacht bitten, kurz etwas zu der klinischen Wirkung zu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das passt hier ja. Es wäre Quatsch, zwei andere Wortmeldungen vorzuziehen. - Herr Dr. Fassnacht, bitte.

Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO): Vielen Dank. - Nachdem ich mir das ganze Verfahren hier angehört habe, muss ich gestehen, dass ich als Kliniker, der tagtäglich mit diesen Patienten befasst ist, doch etwas überrascht bin, dass hier so formalistisch vorgegangen wird.

Es gibt meines Erachtens ohne Zweifel die klare Indikation - das ist auch die Meinung vom IQWiG, von der EMA und von der FDA -, dass sinnvollerweise nur eine Subgruppe behandelt werden sollte. Wir haben in den letzten Jahren eindeutig gelernt, dass es eine ganze Reihe von Patienten gibt, die zum Teil über Jahre komplett stabil gewesen sind. Denen ein solches Medikament zu geben, ist nicht notwendig. Ich glaube, hieran besteht in der ärztlichen Community und hier anscheinend auch überhaupt kein Zweifel, sodass ich denke, dass man das einfach zur Kenntnis nehmen muss.

Es gibt zweifelsohne auch eine Subgruppe von Patienten, die unbedingt eine Therapie benötigt. Ob man das Ganze „aggressiv-“ oder „progressiv-symptomatisch“ nennt: Ich glaube, dass alle diese Begriffe schwierig sind. Im Vorfeld habe ich das mit den Kollegen besprochen. Gerade der Begriff „aggressiv“ hat initial für mehr Verwirrung als für Klarheit gesorgt. Nichtsdestotrotz: Je mehr man sich inhaltlich damit beschäftigt, je mehr kommt man zu der Erkenntnis, dass es prinzipiell sinnvoll ist, dass eine solche Einteilung vorgenommen wird, die ja den Klinikern - so ist zumindest unsere Interpretation - durchaus so etwas wie Bewegungsspielraum lässt, was wir Kliniker für den Einzelfall natürlich durchaus schätzen.

Sicher gibt es hier ein Problem, aber prinzipiell besteht, glaube ich, überall Konsens: Das ist eine Subgruppe, und es sind höchstens 50 Prozent der Patienten mit metastasierter Erkrankung, die dieser Therapie wirklich bedürfen. Schauen Sie sich an, wie lang das progressionsfreie Überleben der Placebogruppe ist, nämlich 19 Monate. Das indiziert eindeutig: Wer 19 Monate ohne Therapie stabil ist, der braucht dieses Medikament nicht.

Es ist Ihnen sicher auch bewusst, dass es ein Konkurrenzprodukt gibt, zu dem es jetzt zumindest Abstracts oder Kongressdaten gibt. Hier war Progression tatsächlich ein Einschlusskriterium. Das progressionsfreie Überleben der Placebogruppe beträgt hier vier Monate. Das sind die Patienten, die wir brauchen. Ich glaube, wir können sie klinisch auch sehr wohl herausfiltern. Diese brauchen die Therapie, und ich glaube, bei denen ist die Nutzen-Schaden-Ratio durchaus extrem positiv.

Natürlich müssen wir die Patienten herausfiltern, die kardiale Vorerkrankungen usw. haben, aber ich glaube, das können die erfahrenen Kliniker sehr wohl, sodass ich denke: Aus klinischer Sicht ist

dieses Medikament, wie Herr Wörmann schon sagte, ein absoluter Durchbruch. Bis vor wenigen Jahren haben wir gar nichts gehabt. Mittlerweile haben wir etwas, was hoch effektiv ist.

Es gibt Patienten, die zum Teil an der ersten Studie teilgenommen haben und seit mehr als drei Jahren stabil sind. Ihnen geht es extrem gut. Nach meiner Einschätzung wären sie ohne Therapie mittlerweile wahrscheinlich verstorben. Das ist ein solch unglaublicher Benefit, dass sich mir bei jeglicher Diskussion die Nackenhaare sträuben, wenn ich daran denke, dass das möglicherweise aus formalen Gründen scheitert.

Es ist mir tatsächlich unverständlich, dass die Firma die Daten für die Subgruppe nicht gleich mit eingereicht hat, genauso unverständlich ist es mir aber auch, dass man das nicht kurzfristig kommuniziert hat, sodass man das im Verfahren noch hätte nachreichen können.

Als Kliniker muss ich gestehen: Wir haben eine dringende Notwendigkeit, und es wäre aus meiner Sicht eine Katastrophe, wenn das Medikament jetzt einen echten Schaden nehmen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Frau Eckhardt ist die nächste Fragestellerin. Bitte schön.

Frau Eckhardt: Vielen Dank. - Meine Frage geht auch noch einmal ein bisschen in die Richtung, wie man diese Gruppe fassbarer oder abgrenzbar machen kann.

Meines Erachtens gibt die Fachinformation schon Hinweise auf die Biomarkerspiegel. In diesem Zusammenhang habe ich die Frage an die Kliniker, wie Sie die beiden Biomarker einschätzen. Gibt es da Grenzwerte? Ist das sozusagen ein valideres Kriterium, um die Aggressivität abzuschätzen, oder wie schätzen Sie diesen Hinweis der Fachinformation auf Kalzitinin und das CEA - Änderungsraten und so etwas - ein?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir behandeln keine Laborwerte, wir behandeln Patienten. Die Laborwerte reichen nicht.

In der europäischen Leitlinie geht es um prominente Tumorerkrankungen. Hier ist nach RECIST-Kriterien definiert worden, zum Beispiel nach der Cabozantinib-Studie. Innerhalb von zwölf Monaten und/oder ausgeprägte Symptomatik: Das ist definiert. Man kann dann darüber diskutieren, was eine ausgeprägte Symptomatik ist, aber ich glaube, das ist unter Fachleuten relativ definiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Als Nächstes spricht Frau Dr. Nahnauer. Bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Die Zeit ist schon ein bisschen fortgeschritten, aber ich möchte noch einmal zu dem formalen Aspekt kommen, den Herr Runge thematisiert hat.

Wenn Sie auf der einen Seite die Zulassungsbindung propagieren, dann müssen Sie sie auch in Gänze akzeptieren. Sie haben keine Orphan-Zulassung, Sie haben eine Conditional Approval, und damit haben Sie eine ganz normale Zulassung. Das heißt, es geht nicht, zu sagen: Eigentlich bin ich doch Orphan. Das hat schon einmal jemand probiert und ist meiner Erinnerung nach vor dem EuGH gescheitert.

Mit meinem zweiten Aspekt möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass Sie Ihr Medikament unter besonderen Bedingungen zugelassen bekommen haben, das heißt, dass wir noch weitere Daten in Bezug auf den Nutzen erwarten können. Aus diesem Grunde hat die EMA Ihnen ja auch eine ganze Anzahl an Auflagen auferlegt.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, es ist völlig unstrittig, dass wir anerkennen, dass wir den Orphan-Drug-Status nicht mehr haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hatten Sie gesagt: Formal nicht mehr, aber materiell wirkt er nach. So hatten Sie es ausgedrückt.

Frau Dr. Nahnauer: Aber die Zulassung haben Sie deshalb trotzdem nicht auf dem Weg eines Orphan-Verfahrens erhalten, sondern in einem ganz normalen Zulassungsverfahren.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Nahnauer: Das müssten Sie genauso anerkennen. Das ist auch eine Art der Zulassungsbindung.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, mir geht es aber um die Frage, was Sinn und Zweck ist, wenn man sagt, dass man Orphan Drugs von der Frühen Nutzenbewertung ausnimmt. Ist es nicht der Wunsch des Gesetzgebers, immer dann, wenn Forschung und Entwicklung bei seltenen Leiden erfolgen, zu sagen: Es gibt eine schnellere Frühe Nutzenbewertung? So würde ich diese Punkte deuten.

Herr Hecken, das ist auch das, was Sie eben ansprachen. Ich weiß nicht, ob Ihre zwei angesprochenen Punkte heute noch einmal diskutiert werden sollen. Wir nehmen aber gerne noch weitere Fragen entgegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich schlage vor, dass wir jetzt die Wortmeldeliste weiter abarbeiten und uns danach über die Frage unterhalten, welche neuen Möglichkeiten das Gesetz bietet, um möglicherweise Probleme, die eben von Herrn Fassnacht zurecht angesprochen worden sind, zu lösen; denn hier streitet niemand über die Frage, ob wir das jetzt in die Versorgung bringen wollen. Das ist ja auf dem Markt. Wir wollen das Verfahren hier aber zu einem vernünftigen Ende bringen.

Als Nächstes sprechen Frau Wieseler, Herr Professor Ludwig, Frau Baumann und Frau Müller.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Darf ich noch eine Zwischenbemerkung machen, Herr Hecken?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, das ist noch nicht richtig klar verstanden worden: Wir proklamieren ja nicht einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Das ist nicht das, was wir hier machen. Auch wir sehen, dass die EMA einen Nutzen für einen Teil dieser Gruppe - aggressiv und symptomatisch - sieht. Das Einzige, was wir sagen, ist: Die Bewertung des Zusatznutzens für die von der EMA spezifizierte Subgruppe bzw. Gruppe erstellen wir auf Basis der Gesamtstudie. Wir proklamieren jetzt also nicht auch einen Nutzen für diejenigen, die außerhalb des Labels liegen.

Ich glaube, das zu erwähnen, war noch einmal wichtig zum Verständnis. Die eine oder andere Zwischenfrage lässt mich nämlich vermuten, dass Sie das glauben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte mich gar nicht wiederholen, sondern mich bezüglich der Frage, ob es diese separate Patientengruppe gibt und ob sie abgrenzbar ist, Herrn Fassnacht anschließen. Ich denke, hier kann ich Ihren Ausführungen folgen.

Herr Runge, zu Ihrer letzten Anmerkung: Genau das, ob also die Effekte der Gesamtstudie auf diese Gruppe übertragbar sind, wurde aus dem Dossier nicht klar, weil zu der Gruppe keinerlei Daten vorlagen. Das war einfach die Situation zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Aufgrund der fortgeschrittenen Zeit will ich nur die Punkte ansprechen, bei denen die AkdÄ vielleicht eine etwas andere Einschätzung vertritt.

Dass dieser Wirkstoff für die Behandlung von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, die ihn benötigen, sei es aufgrund eines sehr aggressiven klinischen Verlaufes oder schwerwiegender Symptome, ein echter Fortschritt ist, wird auch von uns nicht bestritten. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme klar betont.

Wir haben ebenso wenig wie Herr Fassnacht verstanden, dass diese Gruppe, die auch im Jahr 2011 Bestandteil vieler Editorials in führenden onkologischen Fachzeitschriften war, vom pharmazeutischen Unternehmer nicht von vornherein adressiert und statt dessen erst einmal die Gesamtgruppe mehr oder weniger vorgestellt wurde.

Herr Runge, eine ganz kleine Spitzfindigkeit, weil Sie von den Juristen schon etwas gehört haben: Als Mediziner möchte ich mir die Chance nicht nehmen lassen, etwas zu dem Orphan Drug zu sagen. Diese gesetzliche Regelung aus dem Jahr 1999/2000, nach der der Zusatznutzen belegt ist, ist gerade durch Ihren Wirkstoff noch einmal eindrucksvoll widerlegt worden. Dieser Wirkstoff hat eben nur einen Zusatznutzen für eine klare Untergruppe, die der Eine klinisch, der Nächste anhand des RET-Mutationsstatus, der Dritte anhand der Verdoppelungszeit von Kalzitinin nachweisen möchte. Definitiv ist, dass der Wirkstoff nicht für die Gesamtgruppe einen Zusatznutzen hat. Deswegen wird es eigentlich irgendwann auch einmal Zeit, dass die EMA über diese Formulierung nachdenkt und sie etwas an die Realität der neuen Wirkstoffe anpasst.

Zu Punkt 2, zweckmäßige Vergleichstherapie. Das sehen wir ganz genau so wie die anderen Vordredner. Wir haben natürlich auch hier - das haben wir zum Wirkstoff zuvor ja auch ausführlich diskutiert - unbefriedigende Daten hinsichtlich der Symptomkontrolle. Ein Parameter war die Schmerzskala. Weitere Patient Reported Outcomes wurden nicht berichtet. Auch hier hätten wir uns etwas mehr Vollständigkeit gewünscht.

Wir haben viele offene Fragen. Frau Nahnauer hat es angesprochen: Es müssen jetzt Studien durchgeführt werden. Darin können Sie viele Themen behandeln. Ich glaube, es wäre ein fataler Fehler, wenn man jetzt davon ausgehen würde, dass der RET-Mutationsstatus eine Voraussetzung ist. Das wissen wir nämlich gar nicht. Wir müssen eigentlich ein hybrides Design für die Anschlussstudien wählen, sodass wir Patienten plus/minus RET-Mutation mit Vandetanib behandeln - ein sogenanntes hybrides Design -, um überhaupt zu sehen, ob nicht vielleicht auch die, deren Verlauf aggressiv und symptomatisch ist, bei denen aber keine RET-Mutation auftritt, von dem Wirkstoff profitieren.

All diese Fragen werden in den Anschlussstudien vom pharmazeutischen Unternehmer wahrscheinlich beantwortet werden.

Wir haben die Argumentation des IQWiG nachvollziehen können, obwohl uns unsere endokrinologisch versierten Kollegen dringlich darauf hingewiesen haben, dass der Zusatznutzen für eine Untergruppe durch die klinischen Daten natürlich eindeutig belegt ist und dass diese Patienten - egal ob wir sie nun individuell klinisch oder anhand irgendwelcher Biomarker identifizieren; ich hoffe, hier wird es in naher Zukunft noch ein bisschen mehr Präzision geben - sehr von diesem Wirkstoff profitieren.

Gleichzeitig gibt es - das sollten wir auch nicht negieren - erhebliche, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Im Rahmen der Studie sind Patienten an QT-Verlängerung gestorben. Das unterstreicht noch einmal, wie wichtig es ist, dass wir diese Population, die wir dann in Zukunft behandeln, auch wirklich sehr gut charakterisieren können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. - Frau Baumann.

Frau Baumann: Ich habe nur eine kurze Nachfrage an Herrn Dr. Runge zur Problematik Orphan-Status, weil ich mir nicht sicher bin, ob ich Ihre Aussage am Anfang und eben noch einmal komplett richtig verstanden habe.

Hatten Sie zunächst eine Orphan-Zulassung, auf die Sie nachträglich verzichtet haben, oder haben Sie hier einfach nur eine Orphan-Indication und da eine ganz normale Zulassung?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): So wie ich das verstehe, haben wir von der EMA zunächst einmal ganz formal den Orphan-Drug-Status zugesprochen bekommen, weil wir die Kriterien erfüllt haben. Diesen wollten wir auch haben. In den USA ist er auch weiterhin gültig. Die FDA bezeichnet das als Orphan Drug.

In der EU gibt es zwei Anreizsysteme. Das eine bezieht sich auf die Forschung bei seltenen Erkrankungen, das andere auf Studien für Kinder und Jugendliche. Die Durchführung solcher Studien ist mit einer Verlängerung des sogenannten Schutzzertifikats verbunden, also einer längeren Patentlaufzeit, wenn ich das richtig wiedergebe. Man kann nicht beides proklamieren. Insofern haben wir uns an dieser Stelle entschieden, Studien für Kinder durchzuführen und auf der anderen Seite auf den Orphan-Drug-Status zu verzichten, wenngleich wir die Kriterien weiterhin erfüllen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber formal haben Sie ihn - ich sage es einmal in Anführungszeichen - gehabt und zurückgegeben.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja.

Frau Baumann: Sie hatten tatsächlich eine Zulassung mit Orphan-Status für einen kurzen Zeitraum? Das ist die Frage.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Nein, nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Keine Zulassung.

Frau Baumann: Das haben Sie nie gehabt?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Gut, dass Sie noch einmal nachfragen.

Mit dem Orphan-Drug-Status ist, wenn ich das richtig verstehe, ein verkürztes Zulassungsverfahren verbunden. Wir hatten ein reguläres Zulassungsverfahren.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Nur noch einmal zur Klarstellung: Die Frage, ob man einen Orphan-Drug-Status anstrebt oder nicht, klären Sie mit der Behörde vor der Zulassung, bevor das Verfahren beginnt, weil das Verfahren dann jeweils ein anderes ist. Wenn Sie sich entscheiden, einen Plan zu Studien bei Kindern zu machen, dann müssen Sie bedenken, dass sich die beiden Sachen formal voneinander ausschließen.

In diesem Fall gibt es bei erblichen Formen von Schilddrüsenkarzinomen durchaus - extrem selten - auch im Rahmen multipler endokriner Neoplasien Kinder, die bereits von dieser Erkrankung betroffen sind. Das ist extrem selten - das wissen wir alle -, aber es gibt sie, und hier gibt es natürlich einen besonders hohen medizinischen Bedarf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Nahnauer dazu.

Frau Dr. Nahnauer: Die Aussage, die Sie eben getätigt haben, habe ich nun gar nicht verstanden.

Es gibt hier unterschiedliche Fragestellungen. Sie „nehmen“ einen Orphan Drug und lassen es auch als Orphan Drug zu, entscheiden sich also für diesen Weg. Wenn Sie dann Studien an Kindern durchführen, dann erweitert sich die Marktexklusivität um zwei Jahre. Sollten Sie es jetzt zulassen, dann wird Ihnen eine Erweiterung hinsichtlich der pädiatrischen Indikation von einem halben oder maximal einem Jahr gewährt.

Die Argumentation habe ich also überhaupt nicht mehr verstanden. Vielleicht habe ich auch die europäische Zulassung überhaupt nicht verstanden, aber das glaube ich nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das brauchen wir auch nicht zu verstehen. Wir haben es hier mit einer Strategieentscheidung des Unternehmens zu tun, die man zur Kenntnis nehmen muss.

Wichtig für uns ist die Frage, ob aus dem ehemaligen Orphan-Drug-Status ein fortwirkender Schein oder, wie es eben vorgetragen wurde, ein materielles Fortwirken anzunehmen ist oder nicht.

Wir befinden uns hier im 35a-Verfahren und bewerten das, was hier vorgelegt worden ist. Mich hat das, was hier eben dargestellt wurde, auch nicht in letzter Konsequenz erreicht.

Für mich ist der entscheidende Punkt: Sie hatten den Status, wollten sich dann aber eben breiter aufstellen, um es einmal unternehmenspolitisch zu formulieren. Sie wollten in anderen Bereichen aktiv sein und haben deshalb - jedenfalls hier bei uns, in unserem Rechtskreis - auf diesen formalen Orphan-Drug-Status verzichtet - mit allen Folgen. Wir befinden uns jetzt im ganz normalen 35a-Verfahren.

Frau Müller, bitte schön.

Frau Dr. Müller: Ich komme noch einmal ganz kurz auf den klinischen Bereich zurück, zu dem ich eine Frage an Professor Wörmann von der DGHO hinsichtlich der Wirksamkeit habe. Vielleicht möchte der Unternehmer auch etwas dazu sagen. Daneben habe ich auch noch eine Frage zur Arzneimittelsicherheit.

Professor Wörmann, Sie haben gesagt, dass Sie es ausnahmsweise akzeptieren wollen, dass man Progression-Free Survival statt Overall Survival als validen Endpunkt für die Wirksamkeit akzeptiert - aufgrund der ethischen Bedenken, keine Therapiealternative. Deshalb Cross-over! Der Gang ist also: Progress, Entblindung und dann das Verum.

Vielleicht habe ich das falsch verstanden; dann könnten Sie mir das erklären. Es geht hier ja um die Zulassungsstudie, in der das so geschehen ist, wenn ich das richtig sehe. Das ist ja eigentlich die Studie, die die Bewertung des Benefit ermöglichen soll. Man nimmt einen vermuteten Benefit vorweg - dafür gibt es natürlich gute Anhaltspunkte - und hat praktisch keine verwertbaren Ergebnisse zum Overall Survival mehr. Können Sie mir erklären, wie hier die Entscheidung gefallen ist? Was ist die Ratio dahinter? Ich kann es nämlich nicht ganz einfach akzeptieren, dass man sagt, dass man hier wirklich keine verwertbaren Ergebnisse hat, weil man davon ausgeht, dass es wirkt, bevor man es formal nachgewiesen hat.

Bei meiner zweiten Frage geht es um die Safety-Bedenken, was von der AkdÄ eben auch ganz kurz angesprochen wurde. Diese sind ja schon relativ gravierend, vor allem auch wegen der langen Halbwertszeit, die eine schnelle Gegensteuerung gerade bei kardialen Nebenwirkungen schwierig macht und die Gefahr von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die die Überleitungszeit verlängern, erhöht.

Meine Frage ist einfach: Was haben Sie geplant, um hier mehr Erkenntnisse zu gewinnen? Welche Studien sind hier geplant? Es geht ja auch um die Dosis, ob sie also eventuell auch niedriger sein könnte, was dieses Safety-Risk unter Umständen ja etwas vermindern würde. Da das klinisch sehr notwendig ist: Was ist hier geplant? Wann rechnen Sie mit Ergebnissen? Zum Teil wurde ja auch von der EMEA verlangt, dass hier noch etwas nachgeliefert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich gebe Herrn Dr. Löbner jetzt das Wort zur Replik. Damit sind wir auch beim Inhaltlichen, also bei der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen. Das sollten wir nämlich nicht völlig ausblenden. In zwei, drei Wortbeiträgen wurde ja auch schon darauf eingegangen.

Herr Löbner, sagen Sie bitte ein paar Takte dazu. Danach steht noch Frau Dr. Wieseler auf der Wortmeldeliste.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Die erste Frage war, wenn ich das richtig verstanden habe, warum für diese Studie ein Cross-over-Design gewählt wurde, das es ja schwierig macht, das Overall Survival auszuwerten.

Vielleicht noch für die Kollegen, die die Studie nicht genau kennen: Es war tatsächlich so, dass bei Patienten, bei denen ein Progress festgestellt worden ist - auch in der Placebogruppe -, auf die aktive Substanz, also auf Vandetanib, gewechselt werden konnte. Das haben auch über 80 Prozent der Patienten aus der Placebogruppe, die dafür infrage kamen, genutzt.

Das bedeutet natürlich, dass man irgendwann keine echte Placebogruppe mehr hatte, sondern nur noch eine Gruppe, die Vandetanib früh bekommen hat, und eine Gruppe, die es später erhielt. Das ermöglicht dann nicht, Overall Survival auszuwerten.

Das vielleicht als Vorrede, um die Frage verständlicher zu machen.

Warum hat man das getan? Normalerweise tut man das, wenn man während einer Zwischenauswertung der Studie sieht, dass die Patienten unter der aktiven Substanz einen überwiegenden Vorteil haben. In dem Fall hatte man Daten aus Phase-II-Studien, die ein so überwiegendes Ansprechen auf die Therapie gezeigt und eine entsprechende Meinung in der Community hervorgerufen haben, dass es relativ schwer gewesen wäre, Patienten zu vermitteln, dass man ihnen diese Medikation komplett vorenthält, um quasi den Endpunkt Overall Survival „härter“ zu machen. Man hat sich also entschieden, die Patienten diesem Endpunkt nicht zu opfern.

Diese Patienten haben eine unheilbare Krankheit und keine therapeutische Alternative. Man hat versucht, einen Kompromiss zu finden und das Bedürfnis der Patienten, irgendeine Alternative zu bekommen, zu befriedigen. Es war auch klar, dass andere Dinge „Off-Label“ ausprobiert werden. Man hat versucht, dies mit dem Bedürfnis auszubalancieren, die bestmöglichen, klarsten Daten zu bekommen. Hier ist ein Kompromiss herausgekommen, den Sie hier sehen.

Beantwortet das Ihre erste Frage?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Zur zweiten Frage. Sie hatten noch gefragt, was in Zukunft getan wird, um die Evidenz zu erhärten.

Ich möchte hier gleich Bezug auf eine Bemerkung von Herrn Professor Ludwig nehmen. Einerseits wird es in Europa eine offene, nicht-interventionelle Studie geben, in die hoffentlich über 60 Prozent der Patienten eingeschlossen werden können, die in Europa Vandetanib bekommen. Bei diesen Patienten wird der RET-Status anhand einer aktuellen Gewebeprobe und mit einem modernen Assay ermittelt. Dann schaut man, ob diese Personen einen positiven RET-Status haben oder nicht, um sich in Zukunft der Frage anzunähern, die etwas unklar geblieben ist, ob es Unterscheidungen zwischen den Gruppen gibt.

Wir als pharmazeutischer Unternehmer glauben, dass es gute Gründe dafür gibt, dass auch RET-negative Patienten eine Wirkung aufweisen, weil es einfach verschiedene Targets gibt, die Vandetanib angreift, und weil auch bei Patienten mit einem negativen RET-Mutationsstatus der RET-Pathway in den meisten Fällen aktiviert ist. Trotzdem ist das in der Zulassungsstudie etwas unscharf geblieben. Das wird mit dieser offenen Studie geklärt.

In dieser Studie werden zum Beispiel auch Patienten weiter beobachtet, bei denen man sich aufgrund eines negativen RET-Status gegen eine Weiterbehandlung entschieden hat.

Das ist vielleicht auch eine Antwort auf Ihre Frage, Herr Professor Ludwig, wie man das genau herauscharakterisieren wird.

Sie hatten weiter gefragt, ob auch noch niedrigere Dosierungen getestet werden. Das wird auch passieren. Es wird auch noch eine Studie geben, die bereits in Vorbereitung ist, in der 150 mg Vandetanib gegen 300 mg Vandetanib bezüglich Effektivität und bezüglich der Safety getestet wird.

Um diese Safety-Fragen zu beantworten, geben wir den Ärzten sehr klare Leitlinien dafür, bei welchen Anzeichen und aufgrund welcher Daten die Dosis erst einmal ausgesetzt und später vielleicht mit einer niedrigeren Dosis erneut angefangen werden sollte. Deswegen gibt es auch engmaschige EKG-Kontrollen, die Teil der Zulassung sind. Wir haben auch allen onkologisch-internistisch tätigen Ärzten in Deutschland und den endokrinologischen Spezialzentren ein Informationspaket geschickt, in dem Patientenpässe sind und das Informationen enthält, die sehr spezifisch sind und weit über das hinausgehen, was in der Fachinformation beschrieben ist.

Die behandelnden Ärzte, die auch nur eine kleine Gruppe von hochspezialisierten Kollegen sind, erhalten also gute Informationen. Das ist der Schlüssel dafür, das Risiko für die Patienten so weit wie irgendwie möglich zu minimieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine kurze Zwischenfrage: Gibt es bei Ihnen eine Zeitschiene? Sie haben jetzt verschiedene Studien, die in der Mache sind, angesprochen. Unabhängig von der Frage, wie man jetzt vorgeht, ob man jetzt entscheidet oder ob es einen neuen Antrag gibt, stellt sich natürlich die Frage, wie man das bewertet.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Diese Studien laufen auf Anforderung der Zulassungsbehörden bis Ende 2015. Sie brauchen natürlich eine gewisse Beobachtungszeit, um sie überhaupt erstellen zu können und Effekte zu sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist ja klar.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): In der nicht-interventionellen Studie sind das zum Beispiel zwei Jahre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich frage deshalb - nicht, dass Sie meinen, ich wollte die Entscheidung bis 2015 hinauszögern -, weil es ja auch die Möglichkeit gibt, wenn bestimmte Dinge noch in einer Grauzone liegen, Entscheidungen zu befristen und zu sagen: In zwei oder drei Jahren, wenn die Studien vorliegen, schauen wir uns an, was sie ergeben haben, und dann bewerten wir das eben neu. - Es ging mir bei meiner Frage nur um den Zeitrahmen.

Als Nächstes spricht Frau Müller direkt dazu, und danach stehen Frau Dr. Wieseler, Frau Dr. Grell und Herr Fassnacht auf der Wortmeldeliste.

Frau Dr. Müller: Nur ganz kurz zum Verständnis: Soweit ich Sie jetzt verstanden habe - ich hatte nicht direkt danach gefragt -, wollen Sie die offene Fragen für Patienten, die einen negativen RET-Status haben, bei denen also keine Mutation vorliegt, im Rahmen einer offenen, nicht-interventionellen Studie beantworten. Hab ich das richtig verstanden?

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Richtig.

Frau Dr. Müller: Jetzt noch einmal ganz kurz zum Overall Survival. In einer Phase-II-Studie vor der eigentlichen Phase-III-Studie mit einer größeren Population fanden Sie die Ergebnisse so überzeugend, dass Sie gesagt haben, dass man die Patienten „nicht dem Endpunkt opfern“ wollte. Sie waren sich zu diesem Zeitpunkt also sicher - ich wiederhole das nur noch einmal -, dass die Ergebnisse so valide sind, dass Sie eine solche klare Aussage treffen können. Habe ich Sie hier richtig verstanden?

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Sie haben richtig verstanden, dass man bei dieser Phase-II-Studie, in der natürlich nur nach dem Ansprechen geschaut wurde, also nach der Ansprechrate auf das Medikament, so überzeugende Ergebnisse gefunden hat, dass man dieses Cross-over-Design von Anfang an in das Protokoll eingebaut hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Löbner. - Auf der Wortmeldeliste stehen nun noch Frau Dr. Wieseler, Frau Dr. Grell und Herr Dr. Fassnacht.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde auch gerne noch einmal den Punkt „Endpunkte“ aufgreifen: Progression Free Survival, Overall Survival. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass wir nicht damit rechnen können, dass wir für dieses Präparat irgendwann Daten zum Overall Survival haben werden. Aufgrund des Studiendesigns, das Sie vorsehen, und aufgrund der Sachlage werden wir keine Daten zum Overall Survival haben.

Für mich stellt sich deshalb die Frage, was wir statt dessen haben und ob Progression Free Survival ein geeigneter Parameter ist, um den Patienten darüber zu informieren, was er von dieser Therapie erwarten kann. Wir können dem Patienten eigentlich nicht sagen, in welches Overall Survival sich ein Progression Free Survival „übersetzen“ wird. Ich denke, das würde ein Patient wissen wollen.

Gleichzeitig haben wir die Situation, dass es offensichtlich eine Patientengruppe gibt, die symptomatisch ist. Hier stelle ich mir die Frage: Warum messen wir dann nicht die Symptome? Warum beurteilen wir das Präparat nicht auf Basis der Symptome, die für den Patienten direkt erfahrbar sind, sondern auf Basis dieses Progression Free Survivals?

Wir reden von folgenden Symptomen: Diarrhö, Erschöpfung, Schmerzen, Atemwegsprobleme, Übelkeit. Das alles sind Dinge, die Sie in einer Studie ohne Weiteres messen können. Sie könnten dann dem Patienten beschreiben, was er von dieser Therapie erwarten kann, wenn Sie ihm schon keine Aussage dazu machen können, was diese Therapie für sein Überleben bedeutet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Zum ersten Punkt: Sie haben gesagt, dass man nie Overall Survival zeigen wird. Bei der Auswertung waren glücklicherweise erst 15 Prozent der Patienten verstorben. Man hat numerisch ein leicht besseres Ergebnis bei Vandetanib gehabt, aber das ist jenseits jeglicher statistischer Signifikanz.

Alle Patienten werden bezüglich ihres Überlebens jetzt noch nachbeobachtet. Eine Endauswertung bezüglich des Survivals wird erfolgen, wenn 50 Prozent der Patienten verstorben sind. Man rechnet Ende 2013 damit. Das muss man natürlich sehen.

Dennoch haben Sie völlig recht: Durch das Cross-over-Design und dadurch, dass es keine echten Placebogruppen mehr gibt, ist es, denke ich, nicht sicher, dass wir hier einen Effekt sehen werden, um es einmal vorsichtig auszudrücken.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, bezieht sich auf den Endpunkt Progression Free Survival. Sie sagen völlig zu Recht, dass es dem Patienten zusteht, dass man nicht nur Marker ihrer Erkrankung messen kann. Man hat hier wirklich ein Paket von objektivem Ansprechen. Man hat sowohl in der Hauptgruppe als auch in der Untergruppe, die wir jetzt ausgewertet haben, ein signifikantes Ansprechen auf Progression, eine Verringerung von Biomarkern und Ähnliches gefunden.

Das Wichtigste ist aber natürlich, was die Patienten selber spüren. Deswegen ist es mir besonders wichtig, dass der Endpunkt „Time to Worsening of Pain“, also die Zeit, bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Schmerzsituation der Patienten verschlechtert, durch das Medikament hinausgezögert wurde. Bleiben wir bei der progressiv-symptomatischen Gruppe: Nach 3,4 Monaten kam es in der Placebogruppe zu einem Fortschreiten des Schmerzes bei den Patienten bzw. musste die Opioid-Dosis erhöht werden. Das war in der Vandetanib-Gruppe verzögert. Dort waren es genau 11,1 Monate.

Es gibt hier also einen Unterschied von fast acht Monaten. Acht Monate: Das ist von jetzt an gerechnet nach Weihnachten, nämlich im nächsten Frühjahr. Erst dann, also wesentlich später, erfahren die Patienten eine Eskalation ihres Schmerzes. Ich glaube, es ist sehr deutlich, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Ich denke, es ist auch sehr deutlich, dass es auch bei Progression Free Survival im Zusammenspiel mit dieser Schmerzverzögerung und einer Verringerung von Biomarkern ein extrem konsistentes Bild gibt, das man den Patienten anbieten kann, um mit ihnen die Entscheidung zu treffen, ob sie diese Behandlung haben möchten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Löbner. - Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie hatten sich eben gemeldet. War das dazu, oder stehen Sie normal auf der Liste?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wurde vorhin schon zu diesem Thema angesprochen. - Ich glaube, es führt jetzt viel zu weit, über Surrogatparameter usw. komplett zu diskutieren. Grundsätzlich stimme ich Frau Wieseler zu.

Das ist der zweitbeste Parameter nach Overall Survival, und es gibt Situationen, in denen wir ihn wählen müssen. Er darf aber nicht alleine im luftleeren Raum stehen. Es muss auch Remissionsraten und zum Beispiel eine Verbesserung der Lebensqualität geben. Ich glaube, in diesem Falle ist das Medikament dafür geeignet.

Ganz auf den Punkt gebracht: Ich halte es für unethisch, hier auf Overall Survival zu gehen und nur wegen der Statistik eine Gruppe unbehandelt zu lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich wollte noch einmal auf den Schmerz zurückkommen. Sie haben den Schmerz laut Protokoll auf vier verschiedene Arten ausgewertet. Wenn ich das richtig verstanden habe, dann wird die Auswertung zum sekundären Endpunkt, wie er im Protokoll definiert war, jetzt vorgelegt. Wo ist die Auswertung für die anderen drei Auswertungen?

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Können Sie noch einmal nennen, auf welche Auswertung Sie sich beziehen? Beziehen Sie sich auf die Sensitivitätsanalyse?

Frau Dr. Grell: Ich beziehe mich auf Ihr Protokoll. Dort haben Sie viermal definiert, wie Sie Schmerz erfassen, einmal als sekundären Auswertungspunkt und dreimal als explorativ. Ich würde gerne wissen, welchen protokollprädefinierten Endpunkt Schmerz Sie eigentlich ausgewertet haben, und ich würde gerne wissen, wo die anderen Auswertungen sind.

Das ist jetzt der kurzen Zeit geschuldet. Wahrscheinlich habe ich das in dem blau Markierten nur noch nicht gefunden.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Vielleicht kann ich kurz zu dem ersten Punkt, welchen wir ausgewertet haben, Stellung nehmen. Die Kollegen schauen in der Zwischenzeit, welche anderen Sie meinen könnten.

Wir haben uns bei der Auswertung auf die prädefiniert sekundären Punkte konzentriert, weil dort aufgrund der Prädefinition die höchste Ergebnissicherheit vorliegt. Der Endpunkt TWP war definiert. Auf der Schmerzskala BPI musste von 0 bis 10 angekreuzt werden. Dieser Schmerzfragebogen ist auch von der European Association of Palliative Care empfohlen worden. Die Patienten wurden gebeten, eine Reihe von Fragen zu beantworten und ihre Antwort auf der numerischen Skala von 0 bis 10 anzukreuzen. Es ging um die Schwere ihrer Schmerzen und die Beeinträchtigung ihres Lebens durch den Schmerz. Null steht für überhaupt keinen Schmerz bzw. überhaupt keine Beeinträchtigung, Zehn steht für die stärksten vorstellbaren Schmerzen oder Beeinträchtigungen.

Im Einklang mit dem Vorschlag der Autoren für die allgemeine Bewertung dieses Fragebogens lag eine Verschlechterung vor, wenn sich entweder der von dem Patienten empfundene Schmerz bei vergleichbarer Morphin-Dosis um zwei Punkte verschlechtert hatte oder wenn bei gleichbleibenden Schmerzwerten die Morphinsulfat-Äquivalentdosis um mindestens 10 mg erhöht werden musste. Wie gesagt: Die Zeit bis zu dieser stufenweise Erhöhung entweder um zwei Punkte oder um 10 mg wurde quasi als Endpunkt für die Progression gewertet. Das Ganze unterschied sich. In der Placebogruppe waren es 3,4 Monate, und in der Vandetanib-Gruppe waren es 11,1 Monate.

Es gab dann auch noch Sensitivitätsanalysen, mit denen noch einmal geschaut wurde, wie sich das Ganze verhält, wenn man den Schmerz herausrechnet. Auch hier gab es einen Trend zu einer Verbesserung durch Vandetanib, der allerdings nicht mehr signifikant war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Grell: Na ja, wenn man sich vorher vier Analysen vornimmt, dann erwarte ich auch, dass vier Analysen vorgelegt werden.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Wir checken das noch einmal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Fassnacht, Sie hatten sich gemeldet. Sie hatten eben in einem sehr leidenschaftlichen Plädoyer als Kliniker gesagt und dafür plädiert, dass dieses Präparat, dieser Wirkstoff, für die Patientenversorgung zur Verfügung stehen sollte - auch in dem Rechtsrahmen, in dem wir jetzt diskutieren.

Vielleicht können Sie in Ihrem Wortbeitrag jetzt auch noch zwei, drei Takte zu den Nebenwirkungen sagen, die Sie beim klinischen Gebrauch festgestellt haben. Wir haben uns jetzt über Nutzen, patientenrelevante Endpunkte und Gott weiß was unterhalten, aber das ist ein Punkt, der bislang jedenfalls noch nicht abschließend erörtert worden ist. Danach können wir versuchen, die Diskussion an diesem Punkt ein Stück weit zu beenden.

Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO): Danke. - Ich wollte primär noch einmal etwas zum PFS und zu den Endpunkten sagen, werde aber mit den Nebenwirkungen beginnen.

Es ist ohne Zweifel so, dass das Medikament relevante Nebenwirkungen hat, wobei man natürlich sagen muss, dass ein Teil der Patienten zum Beispiel Diarrhö, Durchfall, ja schon aufgrund der Erkrankung hat, sodass das zum Teil nicht ganz einfach zu diskriminieren ist. Wenn Sie sich die Tabellen von Placebo und Verum anschauen, dann sehen Sie, dass durchaus auch in der Placebogruppe ein hoher Anteil von Patienten zum Beispiel Durchfall hat oder auch eine Fatigue-Symptomatik aufweist. Das ist einfach krankheitsbedingt so. - Das ist zum Teil also schwierig.

Für uns Kliniker ist die kardiale Nebenwirkung sicherlich die am bedrohlichsten erscheinende Nebenwirkung, weil sie für den Patienten erst einmal per se nicht spürbar ist, aber dann potenziell doch relativ schnell tödlich sein kann, sodass das sicher ein Problem ist. Das ist durch die entsprechenden QT-Zeit-Messungen sicherlich auch schon adressiert worden. Es wäre sicher wünschenswert, wenn das in Zukunft noch etwas genauer gelingen würde, sodass man hier etwas vorselektionieren kann, welche Patienten geeignet sind.

Man muss sich auch immer wieder bewusst sein, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten relativ jung und kardial komplett gesund ist. Ich vermute aufgrund meiner klinischen Erfahrung, dass die Patienten, die kardiale Komplikationen hatten oder aufgrund dieser gestorben sind, in irgendeiner Form schon vorher zumindest kardial krank waren oder andere Medikamente nehmen mussten.

Aufgrund des Alters der Patienten gibt es aber viele Patienten, die kardial gesund sind und keine Co-Medikation erhalten. Hier ist zu erwarten, dass bei ihnen kaum kardiale Nebenwirkungen auftreten. Die kardialen Nebenwirkungen muss man im Auge haben. Das ist mit einem engmaschigen Monitoring aus meiner Sicht aber gut machbar.

Ich würde gerne kurz noch etwas zu den Endpunkten sagen. Herr Wörmann hat das ja auch schon ausgeführt. Diese Phase-II-Daten, die vorhin schon angesprochen wurden, waren zum Zeitpunkt des Beginns der Phase-III-Studie in Deutschland, soweit ich weiß, zumindest in der endokrinologisch-onkologischen Community schon mehr oder weniger bekannt.

Hier muss man ganz klar sagen: Es wäre den Patienten extrem schwer vermittelbar gewesen, dass ihnen das Medikament, obwohl es zumindest sehr nahe liegend ist, dass es von einem hohen Benefit ist, nie zur Verfügung gestellt wird. Ich meine durchaus, dass das bis an die Grenze des Unethischen gehen würde. Die Patienten reisen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Teil extrem weit an. Es gibt nur wenige Studienzentren. Der eine oder andere Patient ist während der Placebophase vermutlich verstorben. Es ist meines Erachtens hochkritisch, wenn man es erst später bekommt.

Trotzdem würde ich erwarten, dass nach Auswertung von 50 Prozent der Todesfälle zumindest ein, wenn vielleicht auch nicht signifikanter, so aber doch zumindest klarer Trend hinsichtlich Overall Survival erkennbar sein müsste. Sonst müsste man das meines Erachtens tatsächlich noch einmal hinterfragen.

Ich denke - das scheint mir durchaus plausibel -, dass man das in zwei, drei Jahren noch einmal re-evaluieren muss. Zumindest zum jetzigen Zeitpunkt ist die Datenlage aus meiner Sicht aber ziemlich klar.

Zu den Symptomen: Schmerzen halte ich für einen extrem wichtigen Punkt für die Patienten. Ein Großteil der Patienten hat extreme Schmerzen. Für einen Patienten, der eine tödliche Erkrankung hat, die einen progressiven Verlauf nimmt, ist eine Verlängerung der schmerzfreien Zeit um mehrere Monate - ich fand die Subanalyse, die gerade erwähnt wurde und nach der es acht Monate sind, eindrucksvoll - extrem positiv. Das ist sozusagen ein echter Benefit, der meines Erachtens nicht von der Hand zu weisen ist.

Ich hätte mir auch gewünscht, dass es noch etwas mehr Daten gibt und dass es bessere Daten zum gesamten Punkt „Quality of Life“ gibt. Diese haben wir zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Ich finde Schmerz per se extrem eindrucklich, sodass ich das durchaus für sehr relevant halte.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Als Nächstes sprechen Frau Dr. Schüler und Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Schüler: Ich wollte ein bisschen Licht ins Dunkel dieser BPI-Auswertung bringen. Schauen Sie in Ihren Studienbericht. Die Auswertung - es geht um diesen kombinierten Endpunkt - erfolgte anhand des Worst-Pain-Score 0 bis 10. Sie haben dort aber auch geschrieben, Sie würden Interference and Severity auswerten. Das ist dem Anhang des Studienberichts auch zu entnehmen. Diese Daten haben wir aber nicht für die Zulassungspopulation.

Das vielleicht nur zur Klärung. Das könnten Ihre Analysen dann ergeben.

Ich habe eine konkrete Nachfrage. Sie haben die Daten zur Zulassungspopulation - oder zu einer Näherung daran - geliefert. Diese haben Sie um einen Patienten korrigiert; es sind nämlich 186 anstatt 185, wie das in der EMA-Analyse der Fall war. Ich bitte Sie einfach nur, mir zu bestätigen, wenn das denn so ist, dass es sich bei den 186 um eine komplette Schnittmenge handelt, das heißt, dass die 185 darin enthalten sind und einer hinzugekommen ist. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, warum.

Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca): Uns ist dieser numerische Unterschied von eins auch aufgefallen. Ich kann Ihnen nur bestätigen, dass die Zahlen, die Sie jetzt vor sich liegen haben, die finalen sind. Ein Patient scheint also tatsächlich hinzugekommen zu sein. Ich kann die EMA-Berechnung in diesem Fall auch nicht komplett nachvollziehen, sondern nur unsere eigenen, und ich kann Ihnen sagen: Diese stimmen.

Es gibt einen Patienten, der bereits vor der ersten Medikamentengabe verstorben ist. Die Vermutung, die wir haben, ist: Er ist bei verschiedenen Berechnungen hinein- und herausgerechnet worden. Wir konnten das aber leider nicht aufklären. Das ist uns aber auch aufgefallen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber Sie beantworten die Frage klar damit, dass Sie sagen: 185 sind identisch, plus eins. - Das war ja die Frage. Die Kernfrage war, ob die 185 in der einen Gruppe und in der anderen Gruppe identisch sind. - Das haben Sie bestätigt, und Sie versuchen jetzt, zu erklären, wann und unter welchen Bedingungen der eine Patient wo rein- oder rausgerutscht ist.

Frau Dr. Grell, bitte schön.

Frau Dr. Grell: Herr Professor Fassnacht, mir ist Schmerz auch ganz wichtig. In der Studie wurde QT erhoben, und Kalzitonin ging ja ganz gut herunter, sodass eigentlich jeder behandelnde Arzt wusste, mit was er behandelt. Das hinterfragt die FDA, in dem sie fragt, ob Schmerz eigentlich noch ein valider Endpunkt ist. Sie als Kliniker können das sicherlich gut beantworten.

Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO): Natürlich hat es sicher einen Einfluss, wenn der Placeboeffekt irgendwann aufgehoben ist. Ich vermute durchaus, dass die meisten Kliniker und auch Patienten das nach einer gewissen Zeit möglicherweise schon wussten. Das bleibt jetzt ein Gefühl. Man muss aber dazu sagen: Ich selbst war in Würzburg nicht der primäre Studienarzt. Diese Studie wurde bei uns primär von Dr. Kreißl geführt. Ich habe sie konsiliar eng mitbetreut, aber ich habe die Patienten nicht permanent gesehen.

Mein Gefühl ist aber ganz klar, dass der Schmerz bei den Patienten, die Schmerzen hatten - das war ein großer Teil -, relevant besser wurde. Das ist ein Gefühl. Ehrlich gesagt, bin ich auch über diese Verbesserung von acht Monaten überrascht. Ich hätte einen nicht ganz so deutlichen Effekt erwartet. Umgekehrt muss man aber sagen: Wir haben mittlerweile 21 Patienten behandelt. Das ist eine kleine Subgruppe, die diese Validität einfach nicht zulässt. Prinzipiell kann ich mir das trotz der wenigen Patienten, die ich gesehen habe, aber schon gut vorstellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. - Gibt es noch weitere Fragen, Anregungen, Erläuterungswünsche? - Herr Professor Mühlbauer.

Danach gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer Abschlussrunde, um die aus seiner Sicht wesentlichen Dinge noch einmal darzustellen, um im Anschluss daran diese Abhörung abzuschließen. - Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

Herr Professor Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich werde mich ganz kurz fassen und noch einmal das aufgreifen, was Herr Kollege Ludwig schon einmal dazu gesagt hat, was gute klinische wissenschaftliche Praxis wäre und wie wir uns der Frage, wem dieses Medikament am Ende des Tages nützt, nähern könnten. Ich fand das durch die weiteren Kommentare ein bisschen aufgeweicht. Es soll jetzt offene Studien mit RET-negativ und RET-positiv geben. Sie haben das auch noch einmal intensiviert.

Ich möchte ganz intensiv davor warnen, dass wir die Situation bekommen, dass an der einen Ecke ein Nutzen einigermaßen akzeptiert wird und sich dieses Medikament dann diffundierend bei verschiedenen weiteren Subindikationen verbreitet. Ich warne noch einmal ganz stark und erinnere an Avastin®. Auch wenn wir das unterschiedlich erwartet haben, müssen wir bei vielen Indikationen zurückrudern. Wir sagen eben nicht, dass das Ergebnis beim PFS ein Indikator für ein längeres Overall Survival war.

Ich möchte noch einmal um Folgendes bitten: keineswegs eine Abschwächung im Sinne dieser Subgruppen-Indikation. Ich glaube, hier sind wir uns relativ einig. Ich fand die Idee von Frau Haas eigentlich brillant. Sie wies auf die Möglichkeit hin, eine saubere Linie zu ziehen und eine vernünftige Neueinreichung durchzuführen. Das wäre meiner Meinung nach für alle Beteiligten die sauberste Lösung und würde mir am besten gefallen. Ich habe wenig Zweifel, dass das Medikament für diese Subpopulation ziemlich gut dastehen wird - mit der entsprechenden Auswertung.

Ich möchte daran erinnern: Wir sollten auf jeden Fall vermeiden, dass sich das in die breite klinische Praxis einschleicht. Es ist zwar nur eine kleine Indikation, aber trotzdem werden wir in Jahren dann nicht wissen, wem das Medikament wirklich nützt. - Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. - Ich gebe jetzt abschließend noch einmal dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Wir waren noch eine inhaltliche Antwort auf die Frage von Dr. Grell bezüglich der vier Schmerzendpunkte schuldig geblieben.

Über „Time to Worsening of Pain“ hatten wir ja schon diskutiert. Daneben gibt es die explorativen Analysen. Das waren „Time to Worsening of Pain in patients with no pain and baseline“ und „Time to Worsening of Pain in patients with pain and baseline“. Das ist hier praktisch über den Opioid-Analgetika-Gebrauch - at baseline - operationalisiert worden. Das ist dargestellt auf der Seite 127 im neuen Dossier mit Addendum. Wegen der Kürze der Zeit haben wir das jetzt nicht mehr für die Subgruppe „progressiv und symptomatisch“ darstellen können, sondern nur für die Overall Population. Dort zeigt sich ein konsistenter Effekt für diese Subgruppen.

Der vierte Punkt war „Opioid-Analgesic-Medication-Use“, und zwar bezogen darauf, ob es eine Reduktion der Opioid-Gabe bei denjenigen gab, die schon at baseline Opiate bekommen haben. Diese Analyse ist bereits in der primären Studienpopulation durch die relativ geringe Anzahl von Patienten, die dort einbezogen werden konnten, eingeschränkt. Deswegen haben wir das hier nicht als explorativen Endpunkt dargestellt. Ich kann es Ihnen aber trotzdem sagen: Das ist praktisch in den begleitenden Materialien, die wir mit eingereicht haben, zu sehen. Dort gibt es eine Odds-Ratio von 2.78, das heißt, ein dreifach höheres Ansprechen bei Reduktion von Opiaten in der Vandetanib-Gruppe gegenüber der Placebogruppe.

Aber wie gesagt: Das ist einer der Endpunkte, die zur Verfügung stehen und es letztlich nicht bis ins Dossier geschafft haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Andersohn für diese Klarstellungen und Ergänzungen. - Herr Runge, bitte schön.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Dr. Hecken, für die Ermöglichung eines Schlusswortes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Für das Protokoll: Doktor bin ich nicht; das will ich mir auch nicht anmaßen. Durch ständigen Gebrauch würde hier möglicherweise eine materielle Rechtsposition entstehen. Darüber haben wir ja gerade eben gestritten. Das wollen wir ja nicht. Der guten Ordnung soll hier Genüge getan werden.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Er soll bestimmungsgemäß genutzt werden; das stimmt.

Ich möchte ein paar zusammenfassende Dinge sagen:

Herr Mühlbauer hat zum Schluss noch einmal Parallelen zu einem anderen Präparat gezogen. Ich bin überfragt, ob es angemessen ist, hier von Parallelen und Lernerfahrungen in Bezug auf diesen Fall zu sprechen. Dazu möchte ich jetzt keine wertende Äußerung machen.

Mir ist es aber wichtig, noch einmal zu beschreiben:

Wir haben den Gesamteffekt auf Basis der Zulassungspopulation dargestellt, sagen aber explizit selber, dass es nicht so ist, dass jeder Patient, der in der Studie war, am Ende sozusagen auch ein zugelassener Patient ist. Wir sagen lediglich, dass wir, ähnlich wie die EMA das getan hat, auf Basis der Gesamtschau der Daten und auch nach dem immer wieder vorgenommenen „Eintauchen“ in die Subgruppen zu dem Schluss kommen, dass es für die letztlich schwer definierbare Gruppe derer, für die das Präparat zugelassen ist, einen Zusatznutzen gibt.

Die Frage ist also, ob die Bemessung des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudie oder der Zulassungspopulation durchzuführen ist.

Frau Haas hat vorhin verschiedene Optionen angesprochen. Eine Option wäre, zu sagen: Das war formal kein vollständiges Dossier und qualifiziert nicht für eine Bewertung. - Damit würde man Ihre eingangs gestellte Frage umgehen, ob man der Zulassung widerspricht, weil man sich auf den formalen Punkt zurückziehen könnte und wahrscheinlich auch würde. Die Frage, die sich mir aber stellt, ist: Was wäre jetzt genau anders, wenn auf Basis dessen, was wir vorgelegt haben, eine Bewertung vorgenommen werden würde?

Das ist vielleicht etwas untergegangen. Die Frage ist ja, wie man auch im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie für Vertragsärzte bindend beschreibt, wer das Präparat bekommen soll. Es gibt hier verschiedene Möglichkeiten. Wir haben ein Addendum vorgelegt. Frau Grell hat angemerkt, dass das eine oder andere Detail dort vielleicht nicht so hinreichend dargestellt ist, wie das möglicherweise in einem von vornherein entsprechend gestalteten Dossier der Fall gewesen wäre. Hier ist dann die Frage: Wie relevant ist das im konkreten Fall? Das ist sozusagen eine Frage für Ihre Bewertung.

Es gibt auch die Möglichkeit - wir haben ja eine konditionale Zulassung -, zu sagen: Wenn ein Weg gefunden wird, das Produkt mit irgendeinem Zusatznutzen zu bewerten, dann ist natürlich auch eine Befristung denkbar. Es gibt irgendwann neue Daten. Wir haben klare Vereinbarungen mit der Zulassungsbehörde darüber, wann sie vorzuliegen haben und wie wir das machen sollen. Das Studienprotokoll ist maßgeblich von der EMA vorgegeben. Sie hatten eben ein paar Anmerkungen dazu gemacht und gefragt, ob es der richtige Weg ist, die Studie so zu machen, wie sie jetzt gemacht werden soll. Wir sind nun einmal auch daran gebunden, was uns die Zulassungsbehörde vorschreibt.

Am Ende stellt sich die Frage - auch bei der Quantifizierung -, ob man doch noch irgendwie berücksichtigt, dass es ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden ist. Ich glaube, man könnte dies tun. Mit der Frage, ob das formal angezeigt ist oder nicht, könnte man wahrscheinlich viele Juristen beschäftigen. Wir haben das im Vorfeld dieser Anhörung nicht getan. Von daher wäre das sozusagen ein erster Fall.

Sie hatten eben gefragt, ob es schon Rechtsprechung dazu gibt, ob dieses Kriterium auch nachträglich noch in Anspruch genommen werden kann. Das kann ich Ihnen nicht sagen. Wir haben hier ja eine ganz neue Konstellation.

Insofern kann ich hier natürlich nur unseren Wunsch äußern. Man fährt ja mit einer gewissen Erwartungshaltung zu einer Anhörung wie heute, und sie ist ungefähr so verlaufen, wie wir uns das vorgestellt haben. Das war nicht unbedingt der Verlauf, den man sich aufgrund der gegebenen Konstellation gewünscht hat, aber uns war es einfach noch einmal wichtig, zu sagen, warum wir am Ende Abstand davon genommen haben, „in die Subgruppen zu gehen“.

Wir haben die Daten vorgelegt und die Brücke gebaut. Von daher haben wir natürlich die starke Hoffnung, dass es schon jetzt zu einer Bewertung kommen kann, ohne dass das Produkt bzw. die Produktbewertung zum jetzigen Zeitpunkt formal ins Aus geschossen wird, und dass es nicht noch einmal zu einer sehr umfangreichen Neuerstellung usw. kommen wird.

Das ist einfach ein Wunsch, den ich hier nur in aller Bescheidenheit äußern kann. Ob das Gremium hier diesem Wunsch folgen wird, weiß ich nicht. Ich hoffe, dass die entsprechenden Daten den Ausschlag dafür geben und richtungsweisend für die weitere Entscheidung sind.

Das war es zusammenfassend von meiner Seite. Wenn Sie noch Fragen haben, dann stehen wir weiterhin gerne zur Verfügung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keine Wortmeldungen mehr und möchte mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken.

Wenn die Erwartung einigermaßen erfüllt wurde, die Wirkung dieser Anhörung nicht zu fatal war und Sie den Eindruck gewonnen haben, dass wir hier wirklich konstruktiv um Lösungen bemüht sind, dann wäre, glaube ich, allen gedient; denn es ist ja mehrfach gesagt worden, dass es sich hier um ein Präparat zur Behandlung einer wirklich seltenen, aggressiven Erkrankung handelt, das eben auch anspricht - jenseits der Frage, wie die Nebenwirkungen in letzter Konsequenz zu bewerten sind.

Sie hatten eben selbst mögliche Präzedenzfälle angesprochen. Sie müssen einfach sehen, dass wir hier sehr sorgfältig wägen müssen - nicht, um Sie in irgendeiner Form zu ärgern oder Ihnen Erschwernisse in den Weg zu legen -, ob die Anforderungen an die Vollständigkeit eines Dossiers erfüllt sind oder nicht.

Ich hatte eben den Hinweis von Frau Dr. Haas so verstanden, dass sie lediglich noch einmal in Erinnerung rufen wollte, dass es auch mit Blick auf das Szenario, das Ihnen natürlich das unliebste wäre, dass man hier nämlich wegen Unvollständigkeit zu keiner Entscheidung käme, möglich wäre, relativ zeitnah eine Entscheidung in der Sache herbeizuführen. Es ist ja durch diese Übergangsregelung nicht mehr so, wie es früher war, dass nämlich durch die Nichtentscheidung eine Sperrfrist von einem Jahr ausgelöst wird, sondern man könnte das dann in einem geordneten und sicherlich zügigen Verfahren zum Abschluss bringen.

Wir müssen hier im Unterausschuss jetzt das wägen, was wir heute gehört haben. Die Entscheidung wird dann letztlich vom Plenum zu treffen sein.

Herzlichen Dank für die aus meiner Sicht sehr spannende und interessante Diskussion. Über die Frage, wie lange ein freiwillig zurückgegebener Status bei Orphan Drugs und Ähnlichem fortwirken, werde ich dann heute Nacht noch einmal nachdenken. Rechtsprechung dazu gibt es ja offensichtlich nicht, sonst wäre sie benannt worden.

Wir werden entsprechend beraten.

Danke schön für Ihr Kommen.

(Schluss der Anhörung: 13.35 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2011-B-025 Vandetanib

Stand: September 2011

Indikation für die Recherche: **advanced or metastatic medullary thyroid cancer**
Berücksichtigte Wirkstoffe/ Verfahren: **keine Einschränkung**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und RCTs zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005 bis 2011 eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 60 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 6 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden eingeschlossen.

Ergänzend wurden 3 Dokumente anderer Organisationen mit Hinweisen zu möglichen Komparatoren von Vandetanib identifiziert und eingeschlossen (NICE 2008; NHSC 2007; EMA / Committee for Orphan Medicinal Products 2010).

Als Hintergrundinformation wurden zusätzlich 8 narrative Übersichtsarbeiten angefügt.

Cochrane Reviews	
<p>Tan</p> <p>Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (3): CD007958.pub2.</p>	<p>Keine Studien eingeschlossen.</p>
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre</p> <p>The use of <u>vandetanib</u> in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer</p> <p>Feb 2011</p> <p>NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre</p> <p>The use of <u>sorafenib</u> for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer</p> <p>Feb 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktuell sind keine Arzneimittel zur spezifischen Behandlung des MTC zugelassen. Ferner, sind keine speziell zugelassenen chemotherapeutischen Wirkstoffe für MTC (oder jede andere Form des Schilddrüsenkrebses) verfügbar. • First-line Behandlung für hereditäre oder sporadische MTC ist die totale Thyroidektomie kombiniert mit Lymphknotendissektion, wenn nötig. • Effektive Therapie für Fernmetastasen, die nicht alleine durch einen chirurgischen Eingriff behandelt werden können liegt nicht vor. • Wenn Metastasen mehrere Organe betreffen, ist die Behandlung auf Linderung der Symptome fokussiert. • Beim metastasierten MTC kann die chirurgische Behandlung mit Radiotherapie kombiniert werden, jedoch konnte hierfür kein Überlebensvorteil gezeigt werden (nur Verbesserung der Symptome). • Chemotherapie (z.B. Doxorubicin oder Cisplatin) werden in manchen Fällen als Second-line Therapie gegeben vor oder nach einer Radiotherapie. Komplett-Response ist selten und partielle Response wird nur in unter 25 % der Fälle berichtet. • Behandlung mit dem radioaktiven Iod ist Standardbehandlung bei anderen Typen des Schilddrüsenkarzinoms, ist jedoch keine Option für das medulläre Karzinom.

Leitlinien

Kloos / American Thyroid Association Guidelines Task Force

Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.

Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612

- Aktive Behandlung ist meist indiziert bei Patienten mit Läsionen in kritischen Lokalisationen, wie Hirnmetastasen, drohende oder aktive Kompression des ZNS, Gefährdung der Atemwege, symptomatische Läsionen, Hormonsekretion, drohende oder bestehende Frakturen der Körpergewicht tragenden Knochen (GoR: A)

Hirnmetastasen

- Patienten mit isolierten oder limitierten Hirnmetastasen sollten für die chirurgische Resektion erwogen werden. Externe Radiotherapie (inkl. stereotaktische Radiochirurgie) kann indiziert sein bei inoperablen Hirnmetastasen. (GoR: C)

Knochenmetastasen

- Patienten mit Rückenmarkskompression benötigen dringend eine Glucocorticoid-Therapie, chirurgische Evaluation und anschließend eine Konsultation zur Radiotherapie. (GoR: C)
- Operative Eingriffe sind indiziert bei Metastasen in Körpergewicht tragenden Knochen mit bestehenden oder drohenden Frakturen. (GoR: C)
- Externe Radiotherapie sollte erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen und klinisch relevante inoperable Läsionen, insb. wenn diese eine Progression aufweisen oder bei Progression die angrenzenden Strukturen bedrohen (GoR: C)
- Externe Radiotherapie ist postoperativ indiziert für nicht komplett resezierte Knochenmetastasen (GoR: C)
- Minimal invasive perkutane Methoden (alleine oder in Kombination) sollten erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen, insb. solcher die refraktär für die externe Radiotherapie waren oder inoperabel sind. (GoR: C)
- Behandlung für kleine asymptomatische Knochenmetastasen ohne unmittelbare Bedrohung kann folgen. (GoR: C)
- Empfehlung weder für noch gegen Bisphosphonate bei MTC mit Knochenmetastasen. (GoR: I)

Mediastinale und Lungenmetastasen

- Progressive Läsionen in der Lunge oder im Mediastinum sollten erwogen werden für klinische Studien oder fokale Therapie. (GoR: C)

Lebermetastasen

- Progressive große oder mit Symptomen (wie Diarrhö oder Schmerz) assoziierte Lebermetastasen sollten für eine aktive Behandlung erwogen werden. Die Behandlungsmethode hängt oft davon ab, ob es sich um begrenzte, multiple oder gestreute Läsionen handelt. (GoR: B)

Palliative Chirurgie

- Palliative Therapie (inkl. Operationen), sollte erwogen werden für symptomatische Läsionen, die Schmerz mechanische Kompression oder Hormonsekretion verursachen. (GoR: C)

Chemotherapie und klinische Studien

- Der Einsatz üblicher chemotherapeutischer Wirkstoffe sollte nicht als First-line-Therapie erwogen werden bei Patienten mit einem persistierenden oder rezidivierenden MTC aufgrund von niedrigen Response-Raten und der Einführung neuer Wirkstoffe in klinischen Studien sowie anderer Therapieoptionen. (GoR: D)
- Behandlung mit radioaktiv markierten Molekülen können erwogen werden für selektierte Patienten, idealerweise in Setting guter klinischer Studien. (GoR: C)

	<ul style="list-style-type: none"> • Da keine etablierten effektiven systemischen Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC vorliegen, sollten die Patienten in hochwertige klinische Studien eingeschrieben werden (GoR: C) <p>Symptome, Untersuchungen und Behandlung von hormonell aktiven Metastasen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie zur Reduktion der Häufigkeit und der Menge der Diarrhö bei MTC sollte initiiert werden. Initiale Therapie sollte Antimotilität-Wirkstoffe enthalten. Alternative Therapien können Behandlungen mit Somatostatin-Analoga und lokalen Therapien wie Operationen oder Chemoembolisation in selektiven Fällen enthalten. (GoR: D)
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Thyroid carcinoma.</p> <p>Version 3.2011.</p>	<p>Alle Empfehlungen der Stufe 2a</p> <p><i>Rezidive oder persistierende Zustände</i></p> <p><i>Lokoregional</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgische Resektion ± postoperative Radiotherapie <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Radiotherapie oder Vandetanib bei unresezierbarer symptomatischer oder progressiver Erkrankung <p><i>Symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der palliativen Resektion, Ablation oder andere regionale Behandlung <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib <p><i>Gestreute symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie (präferiert) <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie für fokale Symptome <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Behandlung mit Kinase-Inhibitoren (experimentell), wenn Teilnahme an Studien nicht möglich <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin oder Dacarbazin-basierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung von Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen • Best Supportive Care <p><i>Asymptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoring <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Resektion (wenn möglich), Ablation oder Vandetanib bei progressiven Zuständen

<p>Pacini / ESMO (European Society for Medical Oncology)</p> <p>Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p> <p>Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010</p>	<p>Therapie des metastasierten Karzinoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittenen Erkrankungen zeigen die Monochemotherapie und die Kombinationschemotherapie keine signifikanten klinischen Vorteile (unter 20 % Response-Rate) • Radiotherapie wird oft beim Vorliegen der lokalen Tumorinvasion angewandt. Bei Lebermetastasen kann eine Chemoembolisation zur Reduktion der Tumormasse wirksam sein.
---	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>NICE</p> <p>Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma.</p> <p>Draft scope (Pre-referral)</p> <p>November 2008</p>	<p>Genannte Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (wie Doxorubicin, Cisplatin) • Radiotherapie • Radionuklidtherapie mit radiomarkierten Somatostatin-Analoga (z.B. ¹¹¹In-octreotide or ⁹⁰Y-DOTA-lanreotide) und/oder ¹³¹I-MIBG Therapie
<p>NHSC</p> <p>Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer</p> <p>2007</p>	<p>Behandlung des Schilddrüsenkrebses umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendisektion • Chemotherapie (unbefriedigende Ergebnisse). • Radionuklidtherapie (palliativ).
<p>EMA / Committee for Orphan Medicinal Products</p> <p>Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. 2010</p>	<p>Es sind keine Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkrebses zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf „orphan drug designation“ zugelassen. Die Behandlung besteht aus vollständiger chirurgischer Entfernung der Schilddrüse. Wenn Patienten nicht mehr zur Operation geeignet sind, stehen keine alternativen Behandlungsansätze zur Verfügung.</p>

Ergänzende Hinweise aus narrativen Übersichtsarbeiten	
<p>Chen</p> <p>The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer.</p>	<p>Fortgeschrittene Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Chemotherapie zeigt eine limitierte Wirksamkeit. • Mit einer Radiotherapie kann eine lokale Erkrankung palliativ behandelt werden, wenn eine Operation nicht möglich ist. Radiotherapie ist wirksam zur Behandlung der Schmerzen bei Knochenmetastasen. Die Rolle der Radiotherapie im Halsbereich ist fraglich, da eine externe Bestrahlung mit Nebenwirkungen verbunden ist und zukünftige operative Eingriffe erschwert. Da die Vorteile der Radiotherapie unklar sind, sollte der Einsatz auf inoperable Fälle beschränkt werden.

<p>Pancreas 2010; 39 (6): 775-83</p> <p>weitgehend vergleichbar zu</p> <p>Sippel</p> <p>Current Management of Medullary Thyroid Cancer</p> <p>The Oncologist 2008; 13: 539-547</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit dem radioaktiven Iod spielt beim medullären Karzinom keine Rolle. <p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer metastasierten Erkrankung könnten von einer Behandlung mit Somatostatin profitieren. Diese Patienten könnten auch von einer zytoreduktiven Operation bei inoperablen Tumoren profitieren.
<p>Dralle / Deutsche Krebsgesellschaft</p> <p>Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Maligne Schilddrüsentumoren. 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Regeleingriff ist die chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendissektion. • Wirksamkeit einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach operativer Therapie ist nicht erwiesen. • Bei symptomatischen Fernmetastasen ist perkutane Strahlentherapie indiziert.
<p>HAS</p> <p>ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu Lymphatique ou hématopoïétique</p> <p>Cancer de la thyroïde</p> <p>2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie mit Jod-131 ist in diesem Rahmen nicht angezeigt • Bestrahlung von Hals und Mediastinum kann bei aktiver Erkrankung indiziert sein. Sie muss im Rahmen eines RCP (interdisziplinäre Tumorkonferenz) diskutiert werden. • Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Radioimmuntherapie sind in der klinischen Erforschung.
<p>Milan</p> <p>Current management of medullary thyroid cancer.</p> <p>Minerva Chir 2010; 65 (1): 27-37</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit systemischen Symptomen/Beschwerden durch den metastasierten Tumor könnten durch die palliative operative Reduktion des Tumors (debulking) profitieren, wenn eine solche Resektionen machbar ist. • Die Behandlung der nicht operablen und metastasierten Tumore ist problematisch. Standardisierte zytotoxische systemische Chemotherapien sind unbefriedigend mit Response-Raten von unter 20 %.
<p>Moley</p> <p>Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma.</p> <p>World J Surg 2007; 31 (5): 946-56.</p>	<p>Systemische Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde keine wirksame Behandlung für Fernmetastasen des sporadischen medullären Karzinoms festgestellt. Mehrere übliche chemotherapeutische Kombinationen erringen keinen signifikanten Erfolg. • Keine der untersuchten Kombinationen kann empfohlen werden (LoE B).
<p>Quayle</p> <p>Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases.</p> <p>Curr Treat Options Oncol 2005; 6 (4): 347-54.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Es liegen keine wirksame Behandlungsalternativen vor. Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht das radioaktive Iod anreichert, liegen keine unterstützenden Daten zur entsprechenden Therapie vor. • Der Einsatz der externen Bestrahlung wird mit heterogenen Ergebnissen berichtet. Der Nutzen ist nicht belegt. In den meisten Fällen ist der Einsatz abzulehnen aufgrund von Risiken in bestimmten Regionen. • Die Erfahrungen mit chemotherapeutischen Behandlungen sind begrenzt. Wenige kleinere Studien zeigen einen minimalen oder unklaren Erfolg. MTC scheint refraktär gegenüber konventionellen zytotoxischen Behandlungen zu sein. • Therapeutische Optionen sind beschränkt auf: Re-Operation, systemische Behandlung im Rahmen einer Studie oder Monitoring.

<p>Wu</p> <p>Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments.</p> <p>Curr Opin Oncol. 2011;23(1): 2-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ablation mit dem radioaktiven Iod ist nicht indiziert. • Der Vorteil der Radiotherapie bleibt kontrovers, da lediglich retrospektive Studien mit kleinen Kohorten vorliegen (bezieht sich hier auf die postoperative Anwendung).
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 05.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Thyroid Neoplasms explode all trees	323
#2	MeSH descriptor Carcinoma, Medullary explode all trees	13
#3	(#1 AND #2)	11
#4	medullary OR advanced	23192
#5	(#1 AND #4)	26
#6	(#3 OR #5)	26

Suchschritt 1:

Cochrane Reviews [4] | Technology Assessments [7] |

4 Cochrane Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

Suchschritt 6:

Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2] | Clinical Trials [17] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [3]

2 Other Reviews, 6 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 08.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "thyroid neoplasms"[MeSH Terms]	33776
#2	Search "carcinoma, medullary"[MeSH Terms]	2562
#3	Search #1 AND #2	2134
#4	Search medullary OR advanced OR metastatic	848944
#5	Search #1 AND #4	9744
#6	Search #3 OR #5	9744
#7	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline	8
#8	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	5
#9	Search #3 OR #5 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	58
#10	Search #3 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	19
#11	Search #3 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	2
#12	Search #6 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	7
#13	Search #3 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	1
#14	Search #5 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	9
#15	Search #8 OR #10 OR #11 OR #13	24
#16	Search guideline* OR recommendation* OR consensus	379398
#17	Search ("practice guidelines as topic"[MeSH Terms]) OR "guideline"[Publication Type]	82476
#18	Search #16 OR #17	379398
#19	Search #3 AND #18	93
#20	Search #3 AND #18 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	57

#15: 22Treffer in Datenbank aufgenommen

#20: 12 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip mit den Suchbegriffen „thyroid cancer, Schilddrüsenkrebs“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **60** Quellen.

Literaturliste:

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39 (6): 775-83.

Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: **Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.):** Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. München: Zuckschwerdt, 2008.

European Medicines Association (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. EMA/COMP/20891/2006 Rev 1: 15. November 2010.

Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la thyroïde. Saint-Denis de la Plaine: HAS, 2010.

Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA, Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565-612.

Milan SA, Sosa JA, Roman SA. Current management of medullary thyroid cancer. *Minerva Chir* 2010; 65 (1): 27-37.

Moley JF, Fialkowski EA. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 (5): 946-56.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid carcinoma. Version 3.2011. Fort Washington: NCCN, 2011.

National Horizon Scanning Centre. Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic: medullary thyroid cancer. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. London: NICE, 2008.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v214-v219.

Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6 (4): 347-54.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of sorafenib for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13 (5): 539-47.

Tan A, Xia N, Gao F, Mo Z, Cao Y. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (3): CD007958.pub2.

Wu LS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (1): 22-7.

3. Nachgereichtes Modul 4 der AstraZeneca GmbH

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

AstraZeneca GmbH Deutschland

Modul 4 A - Addendum

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: Addendum vom 06.07.2012

Addendum zur Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Vandetanib (Caprelsa®), bestehend aus dem ursprünglich eingereichten Modul 4 A des Dossiers vom 14.03.2012, ergänzt um zusätzliche Daten und statistische Auswertungen sowie eine aktualisierte Quantifizierung des Zusatznutzens. Alle neu hinzugekommenen Informationen sind sowohl in den jeweiligen Abschnitten wie auch in Inhalts-, Tabellen-, und Abbildungsverzeichnis, als blauer Text gekennzeichnet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	68
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	68
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	72
4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT.....	83
4.3.1.3.1.4 Surrogatendpunkt: Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA) – RCT.....	89

4.3.1.3.1.5	Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) – RCT	95
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G – RCT	103
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	111
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	118
4.3.1.3.2.1	Progressionsfreies Überleben (PFS)	122
4.3.1.3.2.2	Objektive Ansprechrate (ORR)	127
4.3.1.3.2.3	Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA)	127
4.3.1.3.2.4	Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	127
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	128
4.3.2	Weitere Unterlagen	130
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	130
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	130
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	131
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	131
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	131
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	134
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	134
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	137
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	138
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	140
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	140
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	140
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	143
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.1	Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.3	WHO Performance Status (WHO PS) – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – Weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	149
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	150
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	150

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	153
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	163
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	164
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	165
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	165
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	166
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	166
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	166
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	168
4.7	Referenzliste.....	169
4.8	Referenzliste Addendum.....	174
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		175
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		176
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		181
Anhang 4-D Liste der abgebrochenen Studien.....		182
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		183
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		184
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		229

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib	20
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib	34
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1).....	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2: Altersgruppen) (Alle Angaben in %).....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 3a: Bestes Ansprechen bei vorangegangener Chemotherapie gegen MTC) (Alle Angaben in % bezogen auf die Anzahl der Patienten im Studienarm).....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 3b: Systemische Vortherapie gegen MTC) (Alle Angaben in %).....	61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 4: Primärtumor) (Alle Angaben in %).....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 5: Regionäre Lymphknoten) (Alle Angaben in %).....	62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 6: Fernmetastasen/ Stadienklassifikation) (Alle Angaben in %).....	62
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 7: Patienten mit hereditärer Erkrankung) (Alle Angaben in %).....	62
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 8a: RET-Mutationsstatus sporadisch) (Alle Angaben in %) (Gesamtpopulation).....	63
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 8b: RET-Mutationsstatus sporadisch) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	63

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 9a: RET-Mutationsstatus hereditär) (Alle Angaben in %) (Gesamtpopulation).....	63
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 9b: RET-Mutationsstatus hereditär) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	64
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 10a: RET-Mutationsstatus negativ/unbekannt) (Alle Angaben in %) (Gesamtpopulation).....	64
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 10b: RET-Mutationsstatus negativ/unbekannt) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	64
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 11: WHO-PS bei Studieneintritt) (Alle Angaben in %).....	65
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	69
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	71
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)	73
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	75
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	76
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	77
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	77
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Methode) (Gesamtpopulation).....	77
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Methode) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	77

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Daten <i>Cut-off</i> (Gesamtpopulation).....	78
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Daten <i>Cut-off</i> (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	78
Tabelle 4-39: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate (ORR).....	83
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	86
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	86
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) ohne Berücksichtigung der Bewertungen der offenen Behandlungsphase (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	87
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) ohne Berücksichtigung der Bewertungen der offenen Behandlungsphase (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	87
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	87
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	88
Tabelle 4-47: Operationalisierung des biochemischen Ansprechens (CTN; CEA).....	90
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für biochemisches Ansprechen (CTN; CEA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	91
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	92
Tabelle 4-51: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	92
Tabelle 4-52: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	93
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	93

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	93
Tabelle 4-55: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	94
Tabelle 4-56: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	94
Tabelle 4-57: Operationalisierung von TWP	96
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verzögerung der TWP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-59: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	98
Tabelle 4-60: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	99
Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse für TWP ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	99
Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse für TWP ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	99
Tabelle 4-63: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	100
Tabelle 4-64: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	100
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität ...	104
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-67: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität(HRQoL) gemessen anhand des FACT-G - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	105
Tabelle 4-68: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität(HRQoL) gemessen anhand des FACT-G - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	106
Tabelle 4-69: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zum Ausgangswert gemessen anhand des FACT-G – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	108
Tabelle 4-70: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zum Ausgangswert gemessen anhand des FACT-G – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	109
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE).....	112

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)	113
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ¹)	114
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)	114
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	115
Tabelle 4-77: Ergebnisse für das Auftreten von QTc-bedingten Ereignissen und UEs der bevorzugten Bezeichnung „ <i>electrocardiogram QT prolonged</i> “ (nach MedDRA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)	115
Tabelle 4-78: Ergebnisse für das Auftreten von QTc-bedingten Ereignissen und UEs der bevorzugten Bezeichnung „ <i>electrocardiogram QT prolonged</i> “ (nach MedDRA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).....	116
Tabelle 4-79: Individuelle Interaktionstests (post-hoc) - PFS	120
Tabelle 4-80: Interaktionstests für die Teilpopulationen „progressiv und symptomatisch“ und „nicht progressiv und symptomatisch“	120
Tabelle 4-81: PFS Subgruppenanalysen nach <i>Baseline</i> -Charakteristika	122
Tabelle 4-82: PFS Subgruppenanalysen nach Biomarkern.....	123
Tabelle 4-83: PFS Subgruppenanalyse nach Krankheitsstatus (MTC-Status und therapeutische Vorbehandlung).....	124
Tabelle 4-84: PFS Subgruppenanalysen nach Plasma Biomarkern	125
Tabelle 4-85: PFS Subgruppenanalyse nach Altersgruppe	125
Tabelle 4-86: TWP Subgruppenanalyse nach Schmerzmittelgebrauch	127
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	132
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	133
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	133
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	135
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-97: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-98: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	141
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Teil 1).....	142
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Teil 2).....	142
Tabelle 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-103: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate	144
Tabelle 4-104: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) – Weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-105: Operationalisierung des progressionsfreien Überleben	145
Tabelle 4-106: Ergebnisse für das Progressionsfreies Überleben (PFS) – Weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-107: Operationalisierung des WHO <i>Performance Status</i>	146
Tabelle 4-108: Ergebnisse des WHO <i>Performance Status</i> (WHO PS) – Weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-109: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	147
Tabelle 4-110: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-111: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	148
Tabelle 4-112: Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen	148
Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vandetanib vs. Placebo	154
Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	164
Tabelle 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	165
Tabelle 4-116: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-117 (Anhang): Im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> identifizierte Studien.....	177

Tabelle 4-118 (Anhang): In clinicaltrials.gov identifizierte Studien	178
Tabelle 4-119 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-120 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00058.....	185
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00008.....	214
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00068.....	222
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00058	229
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00008	258
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00068	280

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation → ITT-Population)	71
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	72
Abbildung 4: Forest Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Gesamtpopulation, Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung und Restpopulation	76
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation → ITT-Population)	79
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung → ITT-Population)	80
Abbildung 7: Grafische Darstellung des Weibull-Modells, angepasst an PFS mittels Kaplan-Meier-Kurve (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung → ITT-Population)	80
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	82
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	95
Abbildung 11: Forest Plot für TWP nach Symptomen und Progressionsstatus bei <i>Baseline</i>	101
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Gesamtpopulation)	101
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)	102
Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	103
Abbildung 15: FACT-G über die Zeit – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ausgangswert (Gesamtpopulation)	110
Abbildung 16: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	111
Abbildung 17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	118
Abbildung 18: <i>Forest-Plot</i> der Subgruppenanalyse für PFS – <i>Baseline</i> - Charakteristiken und Krankheitsstatus	126
Abbildung 19: <i>Forest-Plot</i> der Subgruppenanalyse für PFS – Biomarker	126

Abbildung 20: <i>Forest-Plot</i> der Subgruppenanalyse für TWP.....	128
Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	139
Abbildung 22: Flussdiagramm Patientenverteilung Studie D4200C00058.....	211
Abbildung 23: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00058.....	212
Abbildung 24: Flussdiagramm Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung in Studie D4200C00058.....	213
Abbildung 24: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00008.....	221
Abbildung 25: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00068.....	228

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
bFGF	Basis- Fibroblastenwachstumsfaktor
BOR	Bestes objektives Ansprechen - nach RECIST (Best Objective Response)
BPI-SF	Patientenberichtete Schmerzerfassung (Brief Pain Inventory – Short Form)
BSC	Best Supportive Care
Ca	Calcium
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Cox-PH-Modell	Cox Proportional Hazards Model
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
eCSF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ECHO	Echokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACIT-D	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response Services
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
mtc	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multi-Gated Acquisition Scan
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PD	Progressive Disease
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protokoll
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PRO	Patientenberichtete Zielgröße (Patient Reported Outcome)
PVC	Vorzeitige ventrikuläre Kontraktion (Premature Ventricular Contraction)
PWB	Physisches Wohlbefinden
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RMP	Risk Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden
TDPS	Zeit bis zur Verschlechterung des WHO Performance Status (Time to Decline in Patient WHO PS)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULRR	Obergrenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Reference Range)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial

Abkürzung	Bedeutung
	Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO PS	WHO Leistungsstatus (WHO Performance Status)

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Vandetanib erhielt am 17.02.2012 durch die EMA die europaweite Zulassung zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastatischer Erkrankung. Das MTC ist eine seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome, die ihrerseits eine gegenüber anderen soliden Tumorarten vergleichsweise seltene Erkrankung darstellen.

Ziel der vorliegenden Bewertung ist, das Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib bei der Behandlung des MTC in der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren.

Im Rahmen der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 29. September 2011 wurde *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt ((1), vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1). Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Unter dem Oberbegriff BSC wird die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität als die einzige für die Patienten im durch die Indikation beschriebenen Krankheitsstadium derzeit verfügbare Behandlungsmöglichkeit verstanden. Es ist dabei darauf hinzuweisen, dass die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vandetanib den Einsatz von BSC nicht ersetzen kann, sondern zusätzlich dazu erfolgt.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
 - Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate, ORR*)
 - Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain, TWP*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*, anhand des FACT-G Fragebogens)

- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte sowie deren Validität und Patientenrelevanz wird in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben. Zusätzlich wurden als Surrogate für den klinischen Endpunkt Progression die Parameter CTN und CEA für das biochemische Ansprechen untersucht. Diese Endpunkte werden im Abschnitt 4.5.4 beschrieben und ihre Verwendung begründet.

Datenquellen

MTC ist eine Erkrankung, die die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden (2) in vollem Umfang erfüllt. Der *Orphan Drug* Status wurde für Vandetanib am 24.1.2006 von der EMA anerkannt. Zusätzlich wurde 2008 für Vandetanib ein pädiatrisches Prüfkonzept verabschiedet, das die Durchführung einer klinischen Studie vorsah (3). Um die Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikates in Anspruch nehmen zu können, entschied sich AstraZeneca nach interner Prüfung für das pädiatrische Prüfkonzept. Der *Orphan Drug* Status wurde deshalb auf Antrag von AstraZeneca von der EMA zurückgezogen (4). Aus diesen Gründen besitzt Vandetanib gemäß § 12 VerfO des G-BA (5) nicht den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden (*Orphan Drug*).

Die Bewertung soll, soweit bei dieser äußerst seltenen Indikation möglich, auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erfolgen, die, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Grundlage für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Dossier sind daher im Wesentlichen die Ergebnisse der Phase-III-RCT D4200C00058 („Studie 58“), die von AstraZeneca im Rahmen der Vorbereitung der amerikanischen und europäischen Zulassung an 331 Patienten durchgeführt worden ist. Daneben werden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nichtkontrollierte Studien als unterstützende Evidenz präsentiert, um die Grundlage der Zulassungsentscheidung abzubilden und die Vollständigkeit der zu Vandetanib vorhandenen Evidenz in dieser Indikation zu dokumentieren.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit Vandetanib beim MTC für die Bewertung berücksichtigt werden, ist darüber hinaus eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vandetanib in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt worden (Abschnitt 4.2.3.3).

Selektionskriterien für Studien

Die Selektionskriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von für die Nutzenbewertung relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium	Patienten unter 18 Jahren; Indikationen außerhalb des MTC
Intervention (I)	Behandlung mit Vandetanib 300 mg einmal täglich oral	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Vandetanib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo/ <i>Best Supportive Care</i>	Vom Einschlusskriterium abweichende/keine Kontrollgruppe
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR) • Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	
Studiäntyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Vom Einschlusskriterium abweichendes Studiendesign
Studiendauer	Keine Einschränkungen; ein medianes <i>Follow-Up</i> für primäre Endpunktanalyse von möglichst etwa 24 Monaten (Hinweis: <i>Follow-Up</i> für Gesamtüberleben bei Eintreten von 50% Ereignissen) erscheint jedoch sinnvoll hinsichtlich valider Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten.	Keine
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen.	Studien in der Rekrutierungsphase; ohne verfügbare Vollpublikation oder Bericht

Da die in die Bewertung eingeschlossene Zulassungsstudie die durch die Indikation der EMA vorgegebenen strengen Einschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation nicht vollständig erfüllt, wird im vorliegenden Addendum zum ursprünglichen Dossier zusätzlich zur Gesamtpopulation auch die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung gesondert betrachtet und anhand dieser auch gesondert eine Quantifizierung des

Zusatznutzens von Vandetanib vorgenommen. Dabei wird der Nutzenbewertung des IQWiG gefolgt, worin das Institut angibt, dass die Teilpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung der Zulassungspopulation von Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung hinreichend ähnlich sei, um die Ergebnisse dieser Teilpopulation auf die Patientenpopulation innerhalb der Indikation zu übertragen [1]. Die erforderlichen Daten zur Teilpopulation wurden hierzu aus den Studienaufzeichnungen extrahiert [2] und post-hoc statistisch aufbereitet.

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der Studie. Zusätzlich hat AstraZeneca aufgrund der IQWiG-Nutzenbewertung post-hoc-Analysen für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung durchgeführt, die über die Analysen hinausgehen, die der EMA und der FDA im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt worden sind.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für jede Studie und jeden Endpunkt richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für die RCT.

Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Addendums erfolgte unter Berücksichtigung der IQWiG-Kommentare post-hoc eine Reihe von Auswertungen aus der RCT zu den erhobenen Endpunkten innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung als näherungsweise Abbild der Indikation „aggressiv UND symptomatisch“. Dabei wurden auch die Verzerrungsaspekte für jeden einzelnen Endpunkt vor dem Hintergrund dieser Neuauswertung noch einmal beurteilt. Es konnte jedoch kein beeinflussender Faktor identifiziert werden, der für einen der Endpunkte ein Abweichen von der im Rahmen der Evaluierung der Gesamtpopulation erfolgten Einschätzung notwendig gemacht hätte.

Die für die Nutzenbewertung von Vandetanib herangezogene randomisierte kontrollierte Studie wurde in Abschnitt 4.3.1.2 sowie in Anhang 4-F anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß *CONSORT-Flow-Chart* dargestellt.

Über die Informationen aus RCT hinausgehend wurden unterstützende Informationen aus zwei nicht-randomisierten Studien herangezogen. Diese Studien sind gemäß der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Kriterien nicht geeignet, die Fragestellung gemäß 4.2.1 zu beantworten. Sie wurden dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 sowie ebenfalls in Anhang 4-F dargestellt, um die Evidenz zu Vandetanib im MTC zu vervollständigen. Auch die in diesen Studien erhobenen Endpunkte wurden der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Ihre Resultate wurden allerdings **nicht** für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Vandetanib berücksichtigt. Aus diesem

Grund werden in den Bewertungsbögen zu Studie D4200C00008 (Tabelle 4-125) und Studie D4200C00068 (Tabelle 4-126) patientenrelevante Endpunkte im Sinne von Tabelle 4-1 (siehe oben) nur erfasst, insoweit sie in diesen Studien auch erhoben wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Patienten, der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation mit aggressivem und symptomatischem MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, versterben fast immer am MTC. Diesem steht bislang keine effektive Therapie gegenüber, die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten dienen lediglich einer Linderung der Symptome der Erkrankung. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für die betroffenen Patienten an erster Stelle. Eine neue Therapie sollte in der Lage sein, das Fortschreiten der Erkrankung und damit ihrer Begleitsymptome relevant hinauszuzögern, ein Tumoransprechen zu erreichen, und sie sollte darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich sein.

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in der pivotalen Studie 58 (D4200C00058) in der Indikation „nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC“ verglichen mit Placebo eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ ebenso zeigen konnte wie im sekundären Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“.

Vandetanib wirkt selektiv als hochpotenter Antagonist des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2) und, in geringerer Wirkstärke, des VEGFR-1 und -3, des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) und insbesondere auch der RET (*Rearranged During Transfection*)-Tyrosinkinase. Vandetanib hemmt sowohl den Wildtyp als auch die meisten aktiven Mutationen von RET (6, 7), des bei der Entstehung aller erblichen Varianten von MTC und bis zu 80% aller Fälle von sporadischem MTC ursächlich beteiligten Protoonkogens. In vitro unterbindet Vandetanib signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien. Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in in-vitro-Modellen der Angiogenese. Darüber hinaus inhibiert Vandetanib die EGF-stimulierte EGF Rezeptor-Tyrosinkinase in Tumor- und Endothelzellen. Vandetanib unterbindet in vitro die EGFR-abhängige Zellproliferation und verhindert so das Überleben der Zelle.

Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten Studie D4200C00058 konnte für die patientenrelevanten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS)“, „Objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*, ORR)“ und „Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain*, TWP)“ sowohl innerhalb der Gesamtpopulation der Studie als auch innerhalb der im Rahmen des vorliegenden Addendums post-hoc analysierten Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe, welche ansonsten nur „Best Supportive Care (BSC, beide Behandlungsgruppen)“ erhielt, gezeigt werden. Zusätzlich wurden als Surrogate für den

klinischen Endpunkt Progression die Parameter CTN und CEA für das biochemische Ansprechen untersucht.

Gesamtüberleben (OS)

Aufgrund der geringen Ereignisraten zum Zeitpunkt des *Cut-off* und des möglichen Einflusses des *Cross-Over* – und einer damit möglicherweise vorliegenden Verzerrung der Ergebnisse – wurde die statistische Auswertung des Gesamtüberlebens nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Das Gesamtüberleben wurde dennoch in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, um die Evidenz zu Vandetanib zu vervollständigen. Eine erste Analyse der Gesamtüberlebensrate zeigte ein *Hazard Ratio* von 0,89 zugunsten von Vandetanib. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (KI: [0,28;2,85], $p=0,713$). Eine Nachanalyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung im Rahmen des Addendums wurde aufgrund der sehr kleinen Patienten- und Ereigniszahlen für diesen Endpunkt nicht durchgeführt.

Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (PFS)

Bezüglich des PFS wurde in der Vandetanib-Gruppe sowohl der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo beobachtet (HR:0,46 95%-KI: [0,31;0,69] bzw. HR:0,47 (95%-KI: [0,29;0,77]). Die Wahrscheinlichkeit des PFS (Kaplan-Meier- Schätzer) war in der Vandetanib-Gruppe zu allen Zeitpunkten um ca. 20% höher: zu Monat 6 (91,4% vs. 74,5% bzw. 89,4% vs. 72,9%), Monat 12 (83,3% vs. 62,7% bzw. 80,8% vs. 57,1%) und zu Monat 24 (58,8% vs. 41,7% bzw. 51,7% vs. 36,0%). Das mediane PFS war zum Analyse *Cut-off* in der Vandetanib-Gruppe in beiden Auswertungen noch nicht erreicht, wurde jedoch durch Anpassung eines Weibull-Modells auf 30,5 (bzw. 28) Monate geschätzt und lag um ca. 11 (bzw. 12) Monate höher als in der Vergleichsgruppe (19,3 bzw. 16 Monate). Angesichts des in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschriebenen niedrigen Verzerrungspotentials sowie der hohen Aussagekraft der Studie und der Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich für diesen Endpunkt der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens (siehe Tabelle 4-113 und die daran anschließende Diskussion zu Ausmaß und Nachweissicherheit des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2).

Objektive Ansprechrate (ORR)

Anhand der objektiven Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) konnte eine Verringerung der Tumorlast durch Vandetanib gezeigt werden. Eine partielle Remission (gemäß RECIST Kriterien) erreichten 45% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe – im Vergleich zu 13% der Patienten unter BSC (wobei für 12 von 13 Patienten in der Placebo-Gruppe ein Ansprechen erst nach dem *Cross-Over* auf Vandetanib erreicht wurde). In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erreichten 44,4% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe eine partielle Remission – im Vergleich zu 16,7% der

Patienten unter BSC (wobei für 9 von 10 Patienten in der Placebo-Gruppe ein Ansprechen erst nach dem *Cross-Over* auf Vandetanib erreicht wurde). Keiner der Patienten in beiden Gruppen erreichte eine komplette Remission. Angesichts des statistisch signifikanten Ergebnisses und der Effektgröße für das objektive Ansprechen (OR für Nicht-Ansprechen: 0,18, 95%-KI: [0,09;0,33] bzw. 0,25 [0,11;0,52] für die Teilpopulation) sowie der Aussagekraft des erbrachten Nachweises ergibt sich der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens (siehe Tabelle 4-113).

Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)

Auch die Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain*, TWP), abgeleitet aus dem höchsten Schmerzwert der Schmerzfragebögen in Verbindung mit dem von den Patienten angegebenen Gebrauch von opiathaltigen Schmerzmitteln, war unter Vandetanib im Median mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe (7,85 gegenüber 3,25 Monaten sowie in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung 11,1 gegenüber 3,4 Monaten). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant innerhalb der Gesamtpopulation (HR: 0,61, 95%-KI: [0,43;0,87]) und auch der Teilpopulation (HR: 0,62 [0,39;0,99]). 62,5% der mit Vandetanib behandelten Patienten in der Gesamtpopulation konnten ihren Verbrauch von opiathaltigen Schmerzmitteln senken; dies gelang 37,5% der Patienten auf Placebo, welche als aktive Therapie nur BSC erhielten. Angesichts des statistisch signifikanten Ergebnisses sowie der Aussagekraft des erbrachten Nachweises kann hieraus der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens abgeleitet werden (siehe Tabelle 4-113 und die daran anschließende Diskussion zu Ausmaß und Nachweissicherheit des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden rein exploratorisch analysiert. Die Angaben der Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität im Hinblick auf ihre Gesundheit in den FACT-G Fragebögen zeigten jedoch in der Gesamtpopulation und auch der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung zwischen den untersuchten Behandlungsgruppen Vandetanib und BSC keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es ist anzunehmen, dass das objektive Ansprechen durch die Behandlung in Verbindung mit einer Schmerzverminderung einigen der Patienten in der palliativen Situation ein gewisses Maß an Zuversicht und Lebensmut gibt. Ein Anhaltspunkt für eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Vandetanib ergab sich aus der exploratorischen Analyse in beiden betrachteten Populationen nicht. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist für Vandetanib nicht belegt (siehe Tabelle 4-113).

Unerwünschte Ereignisse

Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Vandetanib- bzw. Placebo-Gruppe betrug 99,6% bzw. 90,9% (100% bzw. 94,9% in der Teilpopulation mit symptomatischer und

progressiver Erkrankung). Das Ergebnis für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad CTCAE Grad 3 oder höher zeigte signifikant höhere Raten in der Vandetanib-Gruppe (CTCAE Grad 3 oder höher 55,4% vs. 24,2% bzw. 61,1% vs. 23,7%; SUE 30,7% vs. 13,1% bzw. 31,7% vs. 16,9%) Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen der Studienbehandlung führten (12,1% vs. 3,0%, OR: 4,41, 95%-KI: [1,31;14,8] bzw. 11,9% vs. 1,7%, OR: 7,84, 95%-KI: [1,01;60,82]), war unter Vandetanib im Vergleich zu Placebo größer. Für diese Endpunkte zeigte sich somit ein Beleg für einen größeren Schaden (siehe Tabelle 4-113). Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen ließen sich durch medizinische Interventionen gut beherrschen. Das potenzielle Risiko einer QTc-Verlängerung sowie von Torsade de Pointes ist sowohl durch Warnhinweise in der Fachinformation, als auch durch Maßnahmen im Risk-Management-Plan für Vandetanib angemessen berücksichtigt worden (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.4.3). Die Auswertungen für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung bestätigen alle Erkenntnisse der Gesamtpopulation. Zusammenfassend ist ein größerer Schaden durch Vandetanib somit belegt; sein Ausmaß kann in Betracht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse als eher zu vernachlässigen bezeichnet werden.

Surrogatendpunkt: Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA)

Das biochemische Ansprechen, gemessen an den Serumspiegeln von CTN und CEA, stellt gerade im Falle des MTC gut geeignete Marker für den klinischen Endpunkt Progression zur Verfügung und dient auf Grund seiner Signalwirkung für eine progrediente Erkrankung als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome). Signifikante Ergebnisse des biochemischen Ansprechens stehen in Zusammenhang mit diesem Endpunkt. Durchfall und Flush-Syndrom treten häufig infolge humoraler Faktoren auf (krankheitsbedingt hohe CTN-Werte). Das biochemische Ansprechen für CTN und CEA zeigt sich in beiden betrachteten Populationen einer Spiegelreduzierung für 69,3%/67,5% (Gesamtpopulation/Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) bzw. 51,5%/46,0% der mit Vandetanib behandelten Patienten im Vergleich zu 3,0%/3,3% bzw. 2,0%/0,0% bei Behandlung gemäß BSC (OR für CTN-Ansprechen: 72,86, 95%-KI: [26,22;303,2] in der Gesamtpopulation bzw. 60,12, 95%-KI: [17,68;378,0] in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung; für CEA-Ansprechen 52,03, 95%-KI: [15,95;320,3] bzw. 103,34, 95%-KI: [6,25;1707,88] / OR für CTN-Nicht-Ansprechen: 0,01, 95%-KI: [0,00;0,04] bzw. 0,02, 95%-KI: [0,00;0,06] und für CEA-Nichtansprechen 0,02, 95%-KI: [0,00;0,08] bzw. 0,01, 95%-KI: [0,00;0,16]). Für beide Parameter ergibt sich somit, unabhängig von der betrachteten Patientenpopulation, ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Vandetanib bezüglich des biochemischen Ansprechens.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vandetanib stellt eine medizinische Innovation dar. Es ist die erste wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. In der palliativen Situation weist die Therapie mit Vandetanib einen bedeutsamen Zusatznutzen für die Patienten auf, deren Morbidität durch das um mehr als 11 Monate (in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung um etwa ein Jahr) verlängerte progressionsfreie Überleben, eine Verringerung der Tumorlast und eine Verbesserung der Schmerzsituation im Vergleich mit der derzeit einzig möglichen Behandlungsalternative, BSC, relevant reduziert wird. Dem gegenüber steht ein Beleg für einen im Vergleich mit Placebo größeren, nicht quantifizierbaren Schaden in Bezug auf SUE und Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die im Rahmen der RCT unter Vandetanib beobachteten unerwünschten Ereignisse erwiesen sich in der Regel jedoch als transient und durch eine geeignete medikamentöse Behandlung gut kontrollierbar. Das Risiko von QTc-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurde durch entsprechende Warnhinweise in der Fachinformation und Maßnahmen im Risk-Management-Plan adressiert. Angesichts der Schwere der Erkrankung und des erheblichen *medical need* in der Zielpopulation ist der Zusatznutzen von Vandetanib auch nach Abwägung der Vorteile (erheblicher Zusatznutzen in fast jedem der betrachteten Endpunkte) gegenüber dem Schaden in der Gesamtschau zum gegenwärtigen Zeitpunkt als **erheblich** einzustufen. In der Vandetanib-Gruppe trat zwar eine höhere als unter BSC gemessene Rate unerwünschter Ereignisse auf, aber es erscheint nicht angemessen, in der Gesamtschau den aufgezeigten positiven Nutzen deshalb abzuwerten. Dafür sprechen zwei Argumente:

1. auch aus klinisch-therapeutischer Sicht dürfte unter allen direkt gemessenen Endpunkten die mindestens 11-monatige Verlängerung (in der Teilpopulation um ca. 1 Jahr) des für diese unheilbaren Patienten hochrelevanten Endpunktes PFS von vorrangigem Wert sein und
2. waren die unerwünschten Ereignisse unter Vandetanib in der Regel hinreichend gut beherrschbar und nur 12% der Patienten *sowohl der Studien- als auch der Teilpopulation* brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse der pivotalen Studie sind erst 15% der Patienten verstorben gewesen, so dass eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens erst nach der finalen Analyse durchgeführt werden kann.

Zudem basieren die Feststellungen der Zulassungsbehörde hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vandetanib – welchen gemäß AM-NutzenV diese Nutzenbewertung nicht widersprechen darf – auf einem Vergleich mit BSC. Folglich muss Vandetanib allein schon auf dieser Grundlage ein Zusatznutzen bescheinigt werden, da gemäß Fachinformation ein unterschiedliches Nutzensausmaß bei verschiedenen Subgruppen hinsichtlich des RET-

Status als denkbar angesehen werden kann, dies andererseits aber nicht zum Ausschluss der Subgruppen mit möglicherweise geringerem Nutzen von der Zulassung geführt hat.

EMA und FDA haben die Effektivität von Vandetanib im Rahmen der europäischen und der US-amerikanischen Zulassung auf der Basis der gesamten Studienpopulation bewertet. Die für die EMA für die Teilpopulationen „progressiv“, „symptomatisch“, „progressiv oder symptomatisch“ und „progressiv und symptomatisch“ zum primären Endpunkt PFS, sowie dem sekundären Endpunkt ORR durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigten die Konsistenz der Daten über die betrachteten Teilpopulationen. Die Beschränkung der Indikation auf die Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung durch die EMA erfolgte aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung, nicht aufgrund unterschiedlicher Wirksamkeit [3].

Unter Berücksichtigung obiger Erwägungen und in Anbetracht der zusätzlichen Tatsache, dass es sich bei Vandetanib um die erste zugelassene zielgerichtete Behandlung für die betreffende MTC-Teilpopulation mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung handelt, beansprucht AstraZeneca für dieses Arzneimittel für die gesamte Zielpopulation einen **erheblichen** Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

AstraZeneca stellt an dieser Stelle zur Diskussion, ob die Vorgaben der AM-NutzenV bzw. diejenigen der G-BA Verfo zur Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes eine Einstufung des Zusatznutzens als ‚erheblich‘ für neue Arzneimittel, welche – wie Vandetanib – als Erste zur gezielten Behandlung einer nicht mehr heilbaren, fortschreitenden Erkrankung zugelassen werden, grundsätzlich überhaupt erlauben oder ob hier nicht ggf. die Gefahr einer systematischen Benachteiligung solcher Arzneimittel vorliegt:

- Erstens ist bei Patienten im Palliativstadium einer Krebserkrankung keine Heilung mehr zu erwarten; stattdessen besteht das Ziel darin, die Lebensqualität und die Selbstbestimmung dieser schwerkranken Menschen zu erhalten, zu fördern und zu verbessern. Im besten Fall wird sich –wie im Falle Vandetanib- der fortschreitende Verlauf der Erkrankung für eine begrenzte zusätzliche Zeitspanne aufhalten lassen.
- Zweitens dürfte für ein solches Arzneimittel auch kaum jemals eine nachhaltige große Verbesserung nachweisbar sein, wenn der G-BA – wie aus der zusammenfassenden Dokumentation zum Ticagrelor-Beschluss vom 15.12.2011 hervorzugehen scheint – mit dem Kriterium der Nachhaltigkeit grundsätzlich den Anspruch an langfristige symptomfreie Zeiträume von mehreren Jahren verbindet. Die Patienten aus der Zielpopulation von Vandetanib haben nach derzeitigem Kenntnisstand eine mediane verbleibende Lebenserwartung von insgesamt nur noch 2 bis 3 Jahren; vor diesem Hintergrund müssen eine PFS-Verlängerung um **ca. ein Jahr** und eine Verlängerung der Zeitdauer bis zur Schmerzprogression um ca. 5 Monate (**in der Teilpopulation um fast 8 Monate**) aus Sicht der Patienten und der sie behandelnden Ärzte als bereits sehr nachhaltig angesehen werden.

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

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.

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom, lat. *Struma maligna*) wird eine bösartige Neubildung der Schilddrüse bezeichnet (8). Diese stellt den am häufigsten auftretenden malignen Tumor des endokrinen Systems dar. Etwa 5% bis 10% aller Schilddrüsenkrebskrankungen entfallen auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom (*Medullary Thyroid Cancer*, MTC), das auch als C-Zellkarzinom bezeichnet wird und hereditären (ca. 25%) oder sporadischen Ursprungs (ca. 75%) sein kann (9).

Die Prognose bei MTC ist im Allgemeinen günstig, wenn die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt wird; die fünf-Jahres-Überlebensrate nach Behandlung liegt dann durchschnittlich bei 60-70% (10). Bei Patienten mit Fernmetastasen liegt sie jedoch nur bei etwa 40% mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2-3 Jahren (11, 12). Bei geschätzten 35-50% der Erkrankten erstreckt sich der Tumor bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus und involviert auch lokale Lymphknoten; 10-15% haben bereits Fernmetastasen (10-12). Bei etwa 50% aller MTC-Patienten flammt die Erkrankung nach Behandlung (kurative Operation/Thyreoidektomie) erneut auf (10). Das metastasierte MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus, anschließend auf Leber, Lunge und Knochen; bei den Patienten tritt eine Vielzahl an Symptomen auf, die entweder mit humoralen Faktoren zusammenhängen, welche der Tumor selbst produziert, oder mit der Lage des Tumors. Lokale Symptome umfassen Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. Knochenmetastasen können oft Schmerzen verursachen, die mit Opiaten oder Bisphosphonaten behandelt werden. Durchfall und *Flush-*

Syndrom treten häufig infolge humoraler Faktoren auf (krankheitsbedingt hohe CTN-Werte). Metastasen können außerdem Funktionsstörungen der Leber oder Kompressionen der Wirbelsäule verursachen. Annähernd 90% aller Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben letztendlich an diesem fortgeschrittenen Krebs (11, 13).

In der Mehrzahl der Fälle ist das MTC durch unspezifische (typischerweise aufgrund einer Mutation erfolgte) Aktivierung des RET (*Rearranged During Transfection*) Protoonkogens, eines transmembranösen Rezeptors mit Tyrosinkinaseaktivität, charakterisiert (14).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption für fortgeschrittenes MTC verfügbar. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten verstirbt letztendlich an MTC. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Tumor- und/oder CTN-bedingte Symptome (siehe Modul3A Abschnitt 3.2.1) manifestieren und spätestens bei Auftreten von Knochenmetastasen Schmerzen entstehen, deren Intensität selbst durch den Einsatz von Opiaten oft nur noch unzureichend begegnet werden kann, gibt es einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer Behandlungsoption. Eine solche Therapie sollte in der Lage sein, das Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleitsymptome hinauszuzögern, ein Tumoransprechen zu erreichen und sie sollte darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich sein.

Fragestellung:

Fragestellung und Zielsetzung dieser frühen Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Im Rahmen der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 29.09.2011 wurde *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Die Quantifizierung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe unten) auf der Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention sind erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Vandetanib 300 mg Tablette (Handelsname Caprelsa®) in der zugelassenen Dosierung von 300 mg einmal täglich oral.

Vergleichstherapie

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert zu diesem Zeitpunkt keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie.

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen und Guidelines der *European Society for Medical Oncology* (ESMO; (15)) und der *American Thyroid Association* (ATA; (16)) raten vom Einsatz zytotoxischer Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC aufgrund der unbefriedigenden Resultate ab. Als Erstlinientherapie empfehlen beide Fachgesellschaften stattdessen die Behandlung der Patienten mit TKI im Rahmen klinischer Studien; die aktuelle Leitlinie (Version 3.2011) des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zum Schilddrüsenkarzinom nennt bei MTC bereits explizit Vandetanib als in Betracht zu ziehende Option (17).

Entsprechend erhalten MTC-Patienten der Zielpopulation anstatt einer systemischen Therapie unterstützende Behandlungen im Rahmen der *Best Supportive Care* (BSC). Diese umfasst die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaften bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen, also die individuelle Behandlung physischer sowie psychischer Beschwerden mit den Zielen (18):

- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Erhalt oder Steigerung der Lebensqualität des Patienten
- Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen von potenziell toxischen Therapien
- Prognostische Verbesserung der Behandlungsergebnisse

In Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung und der primär betroffenen Organe erhalten Patienten eine symptomatische oder palliative Behandlung. Diese ist in ihren Maßnahmen nicht einheitlich definiert, sondern umfasst die individuell erforderliche Kontrolle von z. B. gastrointestinalen Störungen und Schmerzen entsprechend der klinischen Situation.

Gemäß der Beratung durch den G-BA (Vorgangsnummer 2011-B-25) wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bemessen („Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom ist *Best Supportive Care*.“). (1)

Die im Entwicklungsprogramm von Vandetanib in der Indikation durchgeführte RCT ist placebokontrolliert. Die Wahl der Kontrollgruppe sicherte eine robuste Bewertung des primären Endpunktes und war ethisch vertretbar, da für die Studienpopulation keine Standardtherapie verfügbar war. Die Studienpopulation war zwar hinsichtlich systemischer Krebstherapien, nicht aber hinsichtlich unterstützender Maßnahmen und Arzneimittel

eingeschränkt. Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten erforderlich waren, konnten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingesetzt werden (19). Sowohl die Patienten in der Vandetanib-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe erhielten eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung. Somit bildet die Placebo-Gruppe BSC im Versorgungsalltag der Zielpopulation von Vandetanib weitestgehend ab.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens gegenüber BSC erfolgt auf der Grundlage der für die Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte. Patientenrelevanz und Validität bezüglich der nachfolgend genannten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt. Zur Quantifizierung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens werden betrachtet:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
- Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate, ORR*)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain, TWP*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*, anhand des FACT-G Fragebogens)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Alle oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersuchen. RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer medizinischen Intervention. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Vandetanib auf der Basis einer randomisierten kontrollierten Studie.

Über die Informationen aus RCT hinausgehend werden unterstützende Informationen aus zwei nicht randomisierten Studien herangezogen, um die Evidenz zu Vandetanib im MTC zu vervollständigen. Diese Studien sind gemäß der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Kriterien nicht geeignet, die Fragestellung gemäß 4.2.1 zu beantworten. Sie wurden dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 sowie ebenfalls in Anhang 4-F dargestellt. Auch die in diesen Studien erhobenen Endpunkte wurden der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Ihre Resultate sind allerdings mit hoher Ergebnisunsicherheit behaftet und wurden daher **nicht** für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des

Zusatznutzens von Vandetanib berücksichtigt. Aus diesem Grund werden in den Bewertungsbögen zu Studie D4200C00008 (Tabelle 4-125) und Studie D4200C00068 (Tabelle 4-126) patientenrelevante Endpunkte im Sinne von Tabelle 4-2 (siehe unten) nur erfasst, insoweit sie in diesen Studien auch erhoben wurden.

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.

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, *Outcome* und Studiendesign (20).

Die zu bewertende Intervention ist Vandetanib (Handelsname: Caprelsa®) in der zulassungsrelevanten Dosierung (300 mg einmal täglich oral). Die Vergleichsintervention ist *Best Supportive Care*. In die Nutzenbewertung wurde eine Studie mit erwachsenen Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) eingeschlossen und anhand patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie weltweit die erste Phase-III-Studie, sowie die erste Studie dieser Größe unter Einschluss von über 300 Patienten, die zur Behandlung des MTC durchgeführt wurde.

In die Nutzenbewertung sollen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einfließen, die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten berichten. Eine Übersicht über die Ein- bzw. Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium	Patienten unter 18 Jahren; Indikationen außerhalb des MTC
Intervention (I)	Behandlung mit Vandetanib 300 mg einmal täglich oral	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Vandetanib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo/ <i>Best Supportive Care</i>	Vom Einschlusskriterium abweichende/keine Kontrollgruppe
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR) • Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität /HRQoL) gemessen anhand des FACT-G • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Vom Einschlusskriterium abweichendes Studiendesign
Studiendauer	Keine Einschränkungen; ein medianes <i>Follow-Up</i> für primäre Endpunktanalyse von möglichst etwa 24 Monaten (Hinweis: <i>Follow-Up</i> für Gesamtüberleben bei Eintreten von 50% Ereignissen) erscheint jedoch sinnvoll hinsichtlich valider Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten.	Keine
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen.	Studien in der Rekrutierungsphase; ohne verfügbare Vollpublikation oder Bericht

Anhand dieser prädefinierten Einschlusskriterien wurden relevante Studien selektiert, anhand derer der Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, *Best Supportive Care*, mit hoher Beweissicherheit bewertet wurde. Bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Einschlusskriterien oder bei Erfüllung eines Ausschlusskriteriums wurden entsprechende Studien ausgeschlossen.

Die Wahl der Einschlusskriterien wird im Folgenden begründet. Die Ausschlusskriterien ergeben sich zum überwiegenden Teil durch Nichterfüllung der Einschlusskriterien.

Die Kriterien hinsichtlich Population und Behandlung richten sich nach der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib (siehe Fachinformation (21)). Studien mit signifikant davon abweichender Patientenpopulation wurden ausgeschlossen.

Das Einschlusskriterium bezüglich Population (vgl. Tabelle 4-2) spiegelt den Zulassungsstatus von Vandetanib wider. Gemäß Zulassung ist eine „aggressive und symptomatische“ Erkrankung gefordert. Dieses Kriterium wurde als Rahmenbedingung im europäischen Zulassungsprozess definiert, insbesondere, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, den Zeitpunkt für den Therapiebeginn auf die individuellen Bedürfnisse seiner Patienten abzustimmen (22). Eine klare Definition des Begriffs „aggressiv“ erfolgte an dieser Stelle nicht; es wurden nur vorschlagsweise einige Parameter spezifiziert, anhand derer die Orientierung bei der Einstufung erfolgen könnte. Als „symptomatisch“ sind nach den an gleicher Stelle benannten Kriterien alle Patienten mit krankheitstypischen Symptomen (Durchfälle, Schmerzen, Erschöpfung, etc.) anzusehen. Der Rate an diesbezüglichen UE und SUE in beiden Armen der Studie nach zu urteilen (je >90%), ist von einer relevanten Inkongruenz der Population der Zulassungsstudie und der Population gemäß Zulassungsstatus hinsichtlich dieses Kriteriums nicht auszugehen. Ein größerer Interpretationsspielraum ergibt sich durch die Einschränkung auf „aggressiv“ und die „und“-Verknüpfung mit „symptomatisch“. Die Patientenpopulation der Zulassungsstudie umfasste erwachsene Patienten mit messbarem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. AstraZeneca hat sich aufgrund der unpräzisen Definition von „aggressiv“ entschieden, im Rahmen der Nutzenbewertung im Sinne des europäischen Zulassungsprozesses zu argumentieren, in welchem die EMA die Effektivität von Vandetanib auf der Basis der gesamten Studienpopulation bewertete [3]. Im vorliegenden Addendum zum ursprünglichen Dossier soll nun auf der Basis der Entscheidung des IQWiG, die genannte Teilpopulation als Näherung für die tatsächliche Zielpopulation zu akzeptieren [1], zusätzlich zu den bereits dargestellten Daten die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC auch innerhalb dieser Teilpopulation dargestellt werden.

Als Einschlusskriterium für die Teilpopulation „symptomatisch und progressiv“ wurden im Rahmen der EMA-Beratungen folgende Kriterien angelegt: Als „progressiv“ galten Patienten mit Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor *Baseline* (gemäß Angabe durch den Prüfarzt). Für das Kriterium „symptomatisch“ wurden typische MTC-Symptome herangezogen: Diarrhö, *Flushing*, Erschöpfung, Schmerzen, Atemwegssymptome, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie zur *Baseline*. Diese Kriterien wurden entsprechend auch zur Identifizierung der im vorliegenden Addendum zusätzlich ausgewerteten Teilpopulation herangezogen [2].

Die Wahl des Kriteriums zur Kontrollgruppe erfolgte gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und spiegelt zugleich die aktuelle medizinische Praxis wider, da neben der symptomatischen und palliativen Symptomkontrolle (*Best Supportive Care*) keine geeigneten Therapien im Indikationsgebiet zur Verfügung stehen. Eine Placebo-

Gruppe ist als Kontrollgruppe geeignet, solange in dieser Gruppe begleitende Maßnahmen zur Symptomkontrolle erlaubt waren. Die Patienten in einer solchen Placebokontrollgruppe bilden damit die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab. Studien mit abweichenden Kontrollarmen wurden ausgeschlossen.

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Eine ausführliche Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Da diese Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium hinsichtlich Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein, weil RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Entsprechend wurden die beiden identifizierten nicht-kontrollierten Studien nur illustrativ in die Darstellung mit aufgenommen, ohne ihre Ergebnisse für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib heranzuziehen.

Hinsichtlich der Beobachtungsdauer gibt es keine Einschränkungen, allerdings werden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten bevorzugt. Diese Beobachtungsdauer gilt als ausreichend, um patientenrelevante Endpunkte bzw. Ereignisse zu beobachten, insbesondere das progressionsfreie Überleben sowie die krankheits- und therapiebezogene Morbidität. Das Kriterium hinsichtlich des Publikationstyps soll eine zuverlässige Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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 4.2.1 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel war im Fall von Vandetanib nicht erforderlich, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zwei Zulassungen von Vandetanib wurden in den USA am 06.04.2011 (24) und in Kanada am 12.01.2012 erteilt (*Approval Letter* zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht veröffentlicht). Literaturrecherchen für etwaige indirekte Vergleiche entfielen, da die Nutzenbewertung anhand eines direkten Vergleichs durchgeführt und keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vandetanib herangezogen wurden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vandetanib für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, ist eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt worden.

Das Datum der Suche, sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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.

Die durch die gemäß Abschnitt 4.2.3.3 durchgeführte Studienregister-Abfrage identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.1 prädefinierten Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss relevanter Studien (Tabelle 4-2) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei

Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen. In einem Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen als relevant oder nicht relevant bewertet.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Einzelstudie wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

Für die unter „Weitere Untersuchungen“ dargestellten nichtkontrollierten Studien wurde ebenfalls eine Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen, auch wenn deren Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Generell wird das studienspezifische Verzerrungspotenzial für nichtkontrollierte Studien als „hoch“ eingestuft.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für die RCT.

Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Addendums erfolgte post-hoc eine Reihe von Auswertungen zu den erhobenen Endpunkten innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung als näherungsweise Abbild der Indikation „aggressiv und symptomatisch“. Dabei wurden auch die Verzerrungsaspekte für jeden einzelnen Endpunkt vor dem Hintergrund dieser Neuauswertung noch einmal beurteilt.

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 für die Nutzenbewertung von Vandetanib herangezogene randomisierte kontrollierte Studie wurde im Abschnitt 4.3.1.2 sowie im Anhang 4-F anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die **gesamte Studien- sowie eine definierte Teilpopulation** (vgl. Abschnitt 4.2.2) der in die Nutzenbewertung eingehenden RCT wurden anhand folgender Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: e332.

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, Gotsche 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.

- Krankheitsspezifische *Baseline*-Charakteristika der MTC-Erkrankung (Details siehe 4.3.1.2); auf dieser Grundlage erfolgte auch die Identifizierung der im Addendum zusätzlich betrachteten Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung.

Die Ergebnisse der Studie wurden nach Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden die folgenden aussagekräftigen und patientenrelevanten Endpunkte quantifiziert:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
- Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate, ORR*)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain, TWP*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*, anhand des FACT-G Fragebogens)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz begründet sich wie folgt:

Gesamtüberleben

Bei der Behandlung fortgeschrittener onkologischer Erkrankungen stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens (*Overall Survival, OS*) des Patienten ein herausragendes Therapieziel dar. Aufgrund der eindeutigen Definition, der Belastbarkeit des gemessenen Ergebnisses sowie der Tatsache, dass bereits implizit eine Risiko/Nutzen-Abwägung enthalten ist, wurde und wird das Gesamtüberleben in vielen Bereichen der Onkologie als zuverlässigster Endpunkt eingeordnet (25). Eine Abbildung des Gesamtüberlebens ist in Studien zu onkologischen Interventionen jedoch oft kein geeigneter Parameter, da der Einfluss nachfolgender Therapien nicht bestimmt und so der individuelle Beitrag der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas der Patienten auf die Überlebenszeit nicht quantifiziert werden kann (26). Zudem müsste für die Erhebung des Gesamtüberlebens ein weitaus längerer Beobachtungszeitraum als für das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*) in der klinischen Studie angesetzt werden; dies gilt insbesondere für die Zielpopulation von Vandetanib, eine onkologische Population, die trotz des aggressiven Verlaufs der Erkrankung eine vergleichsweise lange Überlebensdauer hat (27-30).

Für klinische Zulassungsstudien bei onkologischen Therapien schreiben die Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen zudem häufig ein *Cross-Over* im Studiendesign

vor, welches teilweise schon bei der Studienplanung vorgesehen werden muss, oder nachträglich für bereits laufende Zulassungsstudien gefordert wird, wenn sich etwa zeigt, dass die Patienten in der Verumgruppe stärker profitieren als die Patienten in der Placebo-Gruppe. *Cross-over* Studiendesign bedeutet, dass Patienten in die Therapiearme randomisiert werden und bei Vorliegen von definierten Kriterien den Therapiearm wechseln können. In Zulassungsstudien zur onkologischen Therapie kann ein Therapiewechsel entweder stattfinden, wenn ein Effekt der zu untersuchenden Intervention nachgewiesen worden ist oder wenn z. B. eine Progression einsetzt. In diesem Fall können Patienten des Vergleichsarms der klinischen Studie aus ethischen Gründen ebenfalls die nachgewiesene effektivere Medikation erhalten. In die statistische Auswertung gehen dann bei einer – im Allgemeinen geforderten – Auswertung nach *Intention To Treat* (ITT) im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach Wechsel der Therapie ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne *Cross-Over* Design sichtbar wären, während der inkrementelle Effekt sinkt (26).

Progressionsfreies Überleben

In der palliativen onkologischen Therapie stellt ein Herauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und der damit verbundenen Symptomatik eines der wichtigsten Therapieziele dar, insbesondere bei einem zu erwartenden langen Gesamtüberleben (31-33). Deshalb zählt das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) in der palliativen Situation als Funktion der Wachstumsrate des Tumors und der Wirksamkeit des untersuchten Präparates zu den patientenrelevanten Endpunkten (34), um die Effektivität einer eingesetzten Behandlung während des beobachteten Therapiezeitraums zu bewerten. Die Progression der Erkrankung geht mit zunehmender Morbidität des Patienten einher. PFS erfasst die Dauer, in der kein relevantes Tumorstadium vorliegt, beziehungsweise der Tumor schrumpft und damit die Wirkung der Therapie gegeben ist und die gegenwärtige Morbiditätslast des Patienten bezogen auf den Tumor stabil ist. Dem durch die fortgeschrittene Erkrankung auch psychisch schwer belasteten Patienten wird zudem der Erfolg der Behandlung durch den Stillstand der Erkrankung vor Augen geführt, was umso mehr von Bedeutung sein kann, da die Erfolgsaussichten einer medikamentösen Intervention mit Antidepressiva für psychische Anpassungsstörungen bei fortgeschrittener Tumorerkrankung bzw. damit einhergehenden Komplikationen gering sind (35). Durch Vandetanib kann über einen längeren Zeitraum eine stabile Situation hergestellt werden, in der der Patient eine kontinuierliche, wirksame Therapie erhält. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es in der beschriebenen Indikation bislang keinen Therapiestandard gibt und den Patienten außerhalb von klinischen Studien kaum eine Therapie über BSC hinaus angeboten werden kann. Einem Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde „Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel“ im November 2010 zufolge lässt sich der Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für den Patienten wie folgt zusammenfassen (36):

1. Die Reduzierung tumorbedingter Symptome aufgrund einer Verringerung der TumorgroÙe oder Unterdrückung des fortschreitenden Wachstums
2. Die Hinauszögerung einer möglichen Folgebehandlung mit der Gefahr von zusätzlichen Nebenwirkungen
3. Die für den Patienten subjektiv als positiv erlebte Stabilisierung der Erkrankung („die Behandlung wirkt“).

Auch die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. weist in ihrem Kommentar zum IQWiG-Bericht „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ darauf hin, dass PFS durchaus klinisch relevant sein kann, da eine relevant verlängerte krankheitsfreie Zeit für den Patienten wertvoll ist (33). Hier steht nicht nur die Hinauszögerung einer drohenden Pflegebedürftigkeit und der gefürchteten terminalen Krankheitsphase im Vordergrund, sondern auch der möglichst lange Erhalt eines Lebens in relativer Selbstbestimmung, und die zusätzliche Zeit zur Auseinandersetzung und Akzeptanz der neuen Lebenssituation sind für den Patienten von großer Bedeutung. Das PFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt gemäß der vorhergehenden Festlegung im Studienprotokoll anhand der RECIST Kriterien (37, 38). PFS eignet sich besonders für fortgeschrittene Krankheitsstadien (28) und bietet den Vorteil kleinerer Patientenzahlen in den klinischen Studien und einer kürzeren Beobachtungszeit im Vergleich zum Gesamtüberleben (32), welches insbesondere im Falle einer langen Überlebenszeit nach der Progression oft keine statistisch signifikanten Aussagen mehr über die untersuchte Therapie erlaubt (39). Darüber hinaus ist PFS ein valides Messinstrument, da es auch unter Verblindung auf objektiven, quantitativen Messungen beruht und so die Beurteilung des Therapie-spezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien ermöglicht (36). Da in onkologischen Studiendesigns ein Wechsel der Patienten in den Behandlungsarm mit aktiver Medikation (*Cross-Over*) meist erst nach Progression vorgesehen ist, hat das *Cross-Over* keinen verzerrenden Einfluss auf die Auswertung des PFS, wie dies hingegen in der Regel beim Gesamtüberleben gegeben ist (26, 27, 40-42). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie weist ebenfalls darauf hin, dass bei Studien mit substantiellem *Cross-Over* aus dem Kontroll- in den Behandlungsarm (im Falle von Progression) der potenzielle Endpunkt „Überleben“ nicht mehr anwendbar ist. Als verzerrungsfrei auswertbare Endpunkte kommen in derartigen Situationen daher nur PFS oder Ansprechrate infrage (32). Bei der Beurteilung von PFS sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Verzögerung der Progression und der damit einhergehenden zunehmenden Morbidität nur dann einen Vorteil für die Patienten darstellt, wenn gleichzeitig das Nebenwirkungsprofil der Therapie und die Lebensqualität gut oder zumindest akzeptabel ist (41, 42). FDA und EMA haben bereits mehrere neue Medikamente auf Basis einer PFS-Verbesserung zugelassen (41-45).

Objektive Ansprechrate

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der metastasierten Situation stellt die Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und die Beobachtung des Ansprechens der Therapie sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar. Für die Messung des Tumoransprechens werden bildgebende Verfahren (CT/MRT) verwendet und gemäß der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien bewertet, um die Veränderungen der Tumorgröße im zeitlichen Verlauf darzustellen. Die ORR misst dabei die Verringerung der Tumorlast und umfasst sowohl komplettes als auch partielles Ansprechen, allerdings nicht den Stillstand der Erkrankung (25, 28, 41) und ist damit ein Parameter für reduzierte Morbidität. Das Wissen um ein Tumoransprechen und die Metastasenreduktion stellen eine psychische Entlastung und damit einen direkten Nutzen für den Patienten dar. Darüber hinaus dient dieser Endpunkt in vielen Studien als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit als Zulassungsgrundlage bei der FDA (25, 41), und man geht davon aus, dass eine verbesserte ORR durch die Verkleinerung des Tumors die Symptome verringern kann und so gegebenenfalls auch ohne Verlängerung der Gesamtüberlebensrate einen patientenrelevanten klinischen Vorteil darstellt (27, 29).

Zeit bis zur Schmerzprogression

Schmerz stellt eine bedeutsame Komponente der Symptomatik des aggressiven, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird unter anderem der patientenberichtete Parameter „Schmerz“, operationalisiert als Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain*, TWP), als Morbiditätskriterium betrachtet. Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde aus dem höchsten Schmerzwert des validierten Schmerzfragebogens (*Brief Pain Inventory (Short Form)*, BPI-SF) und dem vom Patienten angegebenen Gebrauch opiathaltiger Schmerzmittel abgeleitet. Für die Patienten ist eine möglichst langfristige Verzögerung der Schmerzprogression von großer Bedeutung, da Schmerzen die Lebensqualität stark beeinträchtigen und auch der Einsatz von Schmerzmitteln von entsprechenden Nebenwirkungen begleitet ist.

Der BPI-SF wurde 1983 von Daut und Mitarbeitern entwickelt und dient zur Messung des Schmerzes und zur Einstufung der Schmerzfolgen. Sensorische Schmerzkomponenten und schmerzbedingte Beeinträchtigung bilden den Schwerpunkt des Fragebogens. Am häufigsten im angloamerikanischen Raum eingesetzt, wurde der BPI-SF von Radbruch und Mitarbeitern 1999 in die deutsche Sprache übersetzt und validiert (46). Er wird von der *European Association for Palliative Care* als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen, kann aber auch für andere schmerzbehaftete Erkrankungen verwendet werden (47).

Biochemisches Ansprechen

Als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „krankheitsbedingte Symptome“ (Morbidität) wird zusätzlich das biochemische Ansprechen, gemessen an den Serumspiegeln von CTN und CEA, herangezogen (siehe Abschnitt 4.5.4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den krankheitsunspezifischen, validierten Fragebogen FACT-G erhoben (48) und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Dieses Instrument erfasst die vier Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB) und Funktionelles Wohlbefinden (FWB), welche in der zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib herangezogenen RCT durch die Patienten alle 12 Wochen bis zur Beendigung der randomisierten Behandlung ausgefüllt wurden. Ein Erhalt oder sogar eine Verbesserung der Lebensqualität stellt – gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht – neben den zuvor genannten Parametern ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Therapie die Lebensqualität von Patienten möglichst verbessern, zumindest jedoch nicht verschlechtern sollte (49).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend zum Nachweis des Nutzens dient die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zur Nutzen-Risiko-Bewertung. Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch unerwünschte auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Daher muss der Nutzen einer palliativen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Zielkriterien wie „Überleben“ oder PFS stets auch in Relation zur Toxizität bewertet werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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

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

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 anhand des Odds Ratio 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.

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

Da nur eine RCT zur Quantifizierung des Zusatznutzens betrachtet wird, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Daher entfällt die Beschreibung zur Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

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.

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 dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Da keine Meta-Analyse durchgeführt worden ist, beziehen sich die durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht auf die Variation meta-analytischer Methodik (bei der Zusammenfassung von Resulten aus mehreren Studien wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten), sondern auf die Untersuchung der Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen. Folgende Sensitivitätsanalysen sind im Ergebnisteil adressiert:

- Sensitivitätsanalyse aufgrund der Überrekrutierung (Ergebnis nur auf der Basis der gemäß Fallzahlplanung zu rekrutierenden Patienten) (4.3.1.2.2)
- Adjustierte Analysen für PFS, OS, TWP und objektive Ansprechrate mittels eines Cox-PH-Modells (*Cox Proportional Hazards Model*) bzw. einer logistischen Regression mit *Baseline*-Charakteristika als Kovariaten, um den möglichen Effekt von Unbalanciertheiten in *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen zu untersuchen (siehe entsprechende Unterkapitel in Abschnitt 4.3.1.3). Diese Analysen wurden, außer im Fall des Gesamtüberlebens (OS), sowohl für die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie als auch für die im vorliegenden Addendum zusätzlich betrachtete Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung durchgeführt.
- In einer Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ (TWP) wurden Modifikationen der Definition der TWP ausgewertet, um eine valide Beurteilung der Schmerzprogression unter Berücksichtigung beider Komponenten, des Schmerzes (gemessen anhand validierter Skalen) und des Schmerzmittelgebrauchs, abzugeben. Hierbei wurden unterschiedliche Strategien für die Ersetzung fehlender Werte verwendet. Diese Analysen wurden für die TWP innerhalb der Gesamtpopulation durchgeführt. Auf die Durchführung innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung wurde verzichtet, da aufgrund der minimalen Differenz der beiden Konfidenzintervalle (vgl. Abbildung 11) eine signifikante Interaktion nicht zu erwarten ist.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsstadium bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Um zu überprüfen, ob ein Therapieeffekt über Subgruppen hinweg konstant ist, oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt, sind Subgruppenanalysen durchgeführt worden. Für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS; primärer Endpunkt der Studie) wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Rasse (kaukasisch, andere)
- WHO *Performance Status* (WHO-PS), (0, ≥ 1)
- RET Mutationssatus (positiv, negativ, unbekannt)
- CTN Verdopplungszeit (≤ 24 Monate, > 24 Monate, unbekannt)
- CEA Verdopplungszeit (≤ 24 Monate, > 24 Monate, unbekannt)
- MTC-Status (hereditäre/sporadische Mutation, metastatisch, lokal fortgeschritten)
- Vorherige Therapie (vorbehandelt/nicht vorbehandelt, Ansprechen)
- Plasma-Biomarker: p-VEGF, p-VEGFR2, p-bFGF (hoch, niedrig, unbekannt)
- *a posteriori* spezifiziert : Alter (< 65 , ≥ 65)

Für die jeweiligen Subgruppen wurde jeweils ein *Hazard Ratio* mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) und 2-seitigem p-Wert mittels *Log-Rank* Test berechnet. Anschließend wurden die Ergebnisse mittels *Forest-Plot* dargestellt. Hinweise auf Effektmodifikation wurden mithilfe von Interaktionstest abgeleitet. Ein p-Wert kleiner als 0,2 wurde als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet.

Für die Endpunkte „Objektive Ansprechrate“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „unerwünschte Ereignisse“ waren keine Subgruppenanalysen geplant.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde eine explorative Subgruppenanalyse, getrennt nach *Baseline*-Opioidanalgetika-Gebrauch, durchgeführt.

Für die Darstellung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung im Rahmen des vorliegenden Addendums wird auf analoge Subgruppenanalysen verzichtet, da hierdurch zu geringe Patientenzahlen betrachtet würden und die erhaltenen Ergebnisse somit statistisch nicht mehr relevant wären.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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

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

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.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Genauere 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 wurden keine indirekten Vergleiche zwischen Vandetanib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, da die Zulassung von Vandetanib auf einer doppel-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie beruht. Der Vergleichsarm „Placebo“ erlaubt

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. Lühmann, 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.

präzise und quantifizierbare Ergebnisse und stellt eine Vergleichstherapie im Sinne von *Best Supportive Care* (BSC) dar, das heißt, der bestmöglichen unterstützenden Fürsorge. BSC wurde in einem Beratungsgespräch vom G-BA (29.09.2011, siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (1).

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D4200C00058	ja	laufend	Seit 23. November 2006 laufend, voraussichtlich bis Dezember 2016	Vandetanib Placebo

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

Es gibt nur eine kontrollierte klinische Studie, die Vandetanib in der Indikation MTC untersucht (Vgl. Anhang 4-B). Der Stand der Information in Tabelle 4-3 ist vom 05. Januar 2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in **Error! Reference source not found.** und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

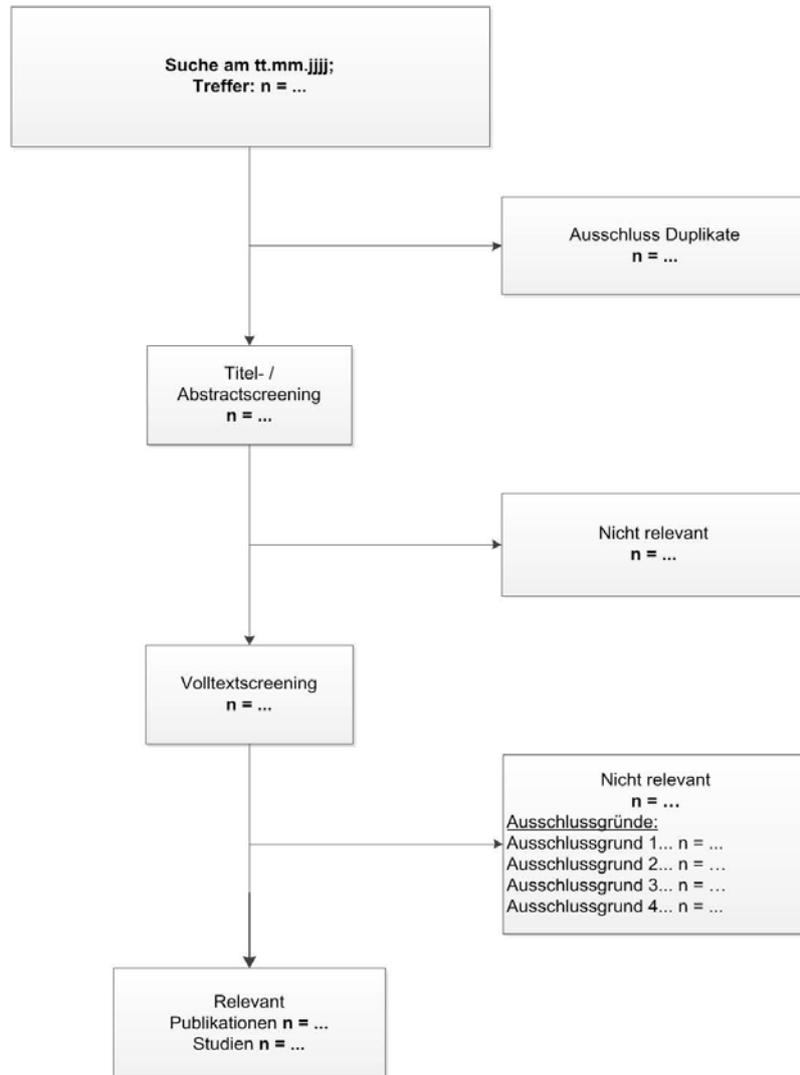


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Voraussetzungen für eine erforderliche Literaturrecherche sind nicht gegeben. Zum einen wurde für das zu bewertende Arzneimittel eine Zulassung zum ersten Mal am 06.04.2011, also noch innerhalb der unter Abschnitt 4.2.3.2 benannten 12-Monats-Frist, in den USA

erteilt, zum anderen wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Deshalb entfällt eine bibliografische Literaturrecherche.

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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate*)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
D4200C00058	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00410761], clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761]	ja	n. d.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
 b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D4200 C0005 8	ja	ja	nein	ja (19)	ja (50) (NCT00410761)	Ja (51)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: 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
D42/00C00058	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, 2:1 Randomisierung. Nach objektiv festgestellter Progression wurden die Patienten aus der randomisierten, verblindeten Studie entlassen und hatten die Option, in die offene Phase der Studie überzutreten (Cross-Over)	Erwachsene Patienten mit messbaren, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, modultitem Schilddrüsenkarzinom	Vandetanib (n=231) Placebo (n=100)	Start: 23. November 2006, noch andauernd, Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression, dann Option zu offener Behandlung, Nachbeobachtung für Gesamtüberleben	63 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und die USA, 2006 – 12/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur Schmerzprogression (TWI) • objektive Ansprechrate (ORR) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQoL) anhand des FACT-G • unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Studie	Vandetanib	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
D4200C00058	300 mg Vandetanib- Tablette einmal täglich	300 mg Vandetanib- Placebo-Tablette einmal täglich	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-in-Phase

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ethnische Zugehörigkeit (%)				Gewicht (kg)	Größe (cm)
				S	K	O	A		
D4200C00058 (Gesamtpopulation)									
Vandetanib	231	50,7	42/58	0,4	94,4	3,5	1,7	70,4	170,8
Placebo	100	53,4	44/56	1,0	97,0	1,0	1,0	70,2	168,8
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)									
Vandetanib	126	53,1	37/63	n.d.	93,7	4,0	2,4	71,2	172,0
Placebo	60	53,9	35/65	n.d.	98,3	0,0	1,7	68,9	169,9

S=Schwarz, K=Kaukasisch, O=Orientalisch, A=Andere, n.d.= nicht ermittelt

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2: Altersgruppen) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Altersgruppen			
	≥18 - <40	≥40 - <65	≥65 - <75	≥75
D4200C00058 (Gesamtpopulation)				
Vandetanib	21,6	57,1	18,2	3,0
Placebo	10,0	70,0	17,0	3,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)				
Vandetanib	10,7	57,1	23,8	2,4
Placebo	6,7	73,3	15,0	5,0

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 3a: Bestes Ansprechen bei vorangegangener Chemotherapie gegen MTC) (Alle Angaben in % bezogen auf die Anzahl der Patienten im Studienarm)

Studie Gruppe	N	Bestes Ansprechen bei vorangegangener Chemotherapie gegen Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)						Unbekannt
		Komplettes Ansprechen	Partielles Ansprechen	Stabile Erkrankun g	Progression	Nicht auswertbar	Nicht anwendbar	
D4200C00058 (Gesamtpopulation)								
Vandetanib	50	0,0	0,9	6,1	7,8	0,4	6,5	0,0
Placebo	18	1,0	0,0	11,0	1,0	1,0	3,0	1,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)								
Vandetanib	26	0,0	0,8	6,3	9,5	0,8	3,2	0,0
Placebo	11	1,7	0,0	10,0	0,0	0,0	5,0	1,7

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 3b: Systemische Vortherapie gegen MTC) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Systemische Vortherapie gegen Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	
	Ja	Nein
D4200C00058 (Gesamtpopulation)		
Vandetanib	39,0	61,0
Placebo	42,0	58,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)		
Vandetanib	35,7	64,3
Placebo	48,3	51,7

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 4: Primärtumor) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Primärtumor					
	T1	T2	T3	T4a	T4b	TX
D4200C00058 (Gesamtpopulation)						
Vandetanib	2,2	1,3	0,9	3,5	2,6	89,6
Placebo	1,0	0,0	5,0	5,0	1,0	88,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)						
Vandetanib	2,4	2,4	0,8	4,0	3,2	87,3
Placebo	0,0	0,0	6,7	6,7	1,7	85,0

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 5: Regionäre Lymphknoten) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Regionäre Lymphknoten					
	N0	N1a	N1b	N2	N3	NX
D4200C00058 (Gesamtpopulation)						
Vandetanib	12,6	11,3	57,1	1,7	0,0	17,3
Placebo	13,0	10,0	59,0	3,0	1,0	14,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)						
Vandetanib	12,7	10,3	58,7	1,6	0,0	16,7
Placebo	15,0	6,7	56,7	3,3	0,0	18,3

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 6: Fernmetastasen/ Stadienklassifikation) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Fernmetastasen			Stadienklassifikation			
	M0	M1	MX	III	IVA	IVB	IVC
D4200C00058 (Gesamtpopulation)							
Vandetanib	6,1	93,5	0,4	0,4	3,5	2,6	93,5
Placebo	3,0	97,0	0,0	2,0	0,0	1,0	97,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)							
Vandetanib	4,8	94,4	0,8	0,8	2,4	2,4	94,4
Placebo	1,7	98,3	0,0	1,7	0,0	0,0	98,3

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 7: Patienten mit hereditärer Erkrankung) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	Familiengeschichte mit MTC			Begleitende endokrine Syndrome				
	Ja	Nein	Unbekannt	FMTc	MEN2a	MEN2b	Keins	Unbekannt
D4200C00058 (Gesamtpopulation, n=33)								
Vandetanib (n=28)	42,9	42,9	14,3	14,3	50,0	25,0	7,1	3,6
Placebo (n=5)	80,0	20,0	0,0	20,0	60,0	0,0	20,0	0,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv, n=13)								
Vandetanib (n= 11)	54,5	27,3	18,2	18,2	54,5	18,2	0,0	9,1
Placebo (n=2)	100	0,0	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 8a: RET-Mutationsstatus sporadisch) (Alle Angaben in %) (Gesamt-population)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus positiv (Vandetanib: 59,3; Placebo: 50,0)										
	Sporadisch (Vandetanib: 45,0; Placebo: 43,0)										
	Mutationsposition										
	618	630	632	633	634	883	899	900	901	902	918
D4200C00058											
Vandetanib	0,4	0,4	0,4	0,4	1,3	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	41,6
Placebo	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	2,0	2,0	2,0	2,0	39,0

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 8b: RET-Mutationsstatus sporadisch) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus positiv (Vandetanib: 59,9; Placebo: 50,0)										
	Sporadisch (Vandetanib: 47,6; Placebo: 43,3)										
	Mutationsposition										
	618	630	632	633	634	883	899	900	901	902	918
D4200C00058											
Vandetanib	0,8	0,8	0,0	0,0	2,4	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	42,1
Placebo	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	0,0	1,7	1,7	1,7	1,7	40,0

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 9a: RET-Mutationsstatus hereditär) (Alle Angaben in %) (Gesamt-population)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus positiv (Vandetanib: 59,3; Placebo: 50,0)											
	Hereditär (Vandetanib: 11,7; Placebo: 5,0)										Unbekannt (Vandetanib: 2,6; Placebo: 2,0)	
	Mutationsposition											
	364	609	611	618	620	634	781	791	804	918	634	918
D4200C00058												
Vandetanib	0,4	0,4	0,4	0,9	0,9	4,8	0,0	0,4	0,4	3,5	0,4	2,2
Placebo	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 9b: RET-Mutationsstatus hereditär) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus positiv (Vandetanib: 59,9; Placebo: 50,0)											
	Hereditär (Vandetanib: 8,7; Placebo: 3,3)										Unbekannt (Vandetanib: 3,2; Placebo: 3,3)	
	Mutationsposition											
	364	609	611	618	620	634	781	791	804	918	634	918
D4200C00058												
Vandetanib	0,0	0,8	0,8	1,6	0,8	3,2	0,0	0,0	0,0	1,6	0,8	2,4
Placebo	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 10a: RET-Mutationsstatus negativ/unbekannt) (Alle Angaben in %) (Gesamtpopulation)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus negativ (Vandetanib: 0,9, Placebo: 6,0)		RET Mutationsstatus unbekannt (Vandetanib: 39,8, Placebo: 44,0)		
	Sporadisch		Sporadisch	Hereditär	Unbekannt
	D4200C00058				
Vandetanib	0,9		38,5	0,4	0,9
Placebo	6,0		43,0	0,0	1,0

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 10b: RET-Mutationsstatus negativ/unbekannt) (Alle Angaben in %) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie Gruppe	RET Mutationsstatus negativ (Vandetanib: 0,8, Placebo: 10,0)		RET Mutationsstatus unbekannt (Vandetanib: 39,7, Placebo: 40,0)		
	Sporadisch		Sporadisch	Hereditär	Unbekannt
	D4200C00058				
Vandetanib	0,8		38,9	0,0	0,8
Placebo	10,0		40,0	0,0	0,0

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 11: WHO-PS bei Studieneintritt) (Alle Angaben in %)

Studie Gruppe	WHO Performance Status (WHO-PS)				
	(0) Normale Aktivität	(1) Eingeschränkte Aktivität	(2) ≤50% der Zeit bettlägerig	(3) >50% der Zeit bettlägerig	(4) 100% bettlägerig
D4200C00058 (Gesamtpopulation)					
Vandetanib	67,0	29,0	4,0	0,0	0,0
Placebo	58,0	38,0	4,0	0,0	0,0
D4200C00058 (symptomatisch und progressiv)					
Vandetanib	59,0	36,0	6,0	0,0	0,0
Placebo	55,0	42,0	3,0	0,0	0,0

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

Die Studie D4200C00058 ist die einzige randomisierte Studie, die gemäß der Selektionskriterien relevant ist für die Nutzenbewertung von Vandetanib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit aggressivem, symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. In dieser multizentrischen, multinationalen, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Von 437 Patienten, welche eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden 331 Patienten im Verhältnis 2:1 (Vandetanib:Placebo) auf die Studienarme randomisiert (siehe 4.3.1.2.2), davon ließen sich post-hoc 186 Patienten der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung zuordnen. 231 (126 in der Teilpopulation) Patienten wurden der Behandlung mit Vandetanib zugeteilt und 100 (60) Patienten der Placebo-Gruppe. Es erhielten 231 (126) Patienten die Behandlung mit Vandetanib und 99 (59) Patienten Placebo, nachdem ein Patient in der Placebo-Gruppe vor Therapiebeginn verstorben war. Beide Behandlungen wurden bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt, sofern die Patienten nicht ihr Einverständnis zurückzogen oder aus anderen Gründen die Studienbehandlung nicht fortsetzen konnten. Gründe für den Studienabbruch waren Tod, Sicherheitsgründe, massive Einnahmeregelerletzungen, *Lost-to-follow-up*, Beendigung der Teilnahme auf Wunsch des Patienten oder andere Gründe.

Nach objektiv festgestellter Progression wurden die Patienten aus der randomisierten, verblindeten Studie entlassen und hatten die Option, in die offene Phase der Studie überzutreten und mit Vandetanib behandelt zu werden (*Cross-Over*). Alle Patienten werden für das Gesamtüberleben nachbeobachtet. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und Rasse gab es keine größeren Unterschiede zwischen der Vandetanib- und der Placebo-Gruppe. Mit 53,4 (53,9) Jahren in der Placebo-Gruppe und 50,7 (53,1) Jahren in der Vandetanib-Gruppe

liegt das mittlere Alter der Patienten in der Placebo-Gruppe etwas über dem der Patienten in der Vandetanib-Gruppe.

Betrachtet man die Kategorien bezüglich des Alters, siehe Tabelle 4-10, besteht trotz Randomisierung ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Vandetanib-Gruppe sind 21,6% in der jüngsten Patientengruppe (≥ 18 - < 40), hingegen befinden sich in der vergleichbaren Placebo-Gruppe nur 10% der Patienten. Dieses leichte Ungleichverhältnis findet sich auch innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung (16,7% gegenüber 6,7%) 70% (73,3%) der Placebo-Patienten entstammen der Altersklasse (≥ 40 - < 65), deren Anteil im Behandlungsarm mit Vandetanib liegt hingegen bei nur 57,1% (gleicher Anteil in der Teilpopulation). Der Anteil der kaukasischen Patienten mit 97% (98,3%) in der Placebo-Gruppe war etwas größer als in der Vandetanib-Gruppe mit 94,4% (93,7).

Hinsichtlich des besten Ansprechens bei vorheriger MTC Chemotherapie liegen für „Stabile Erkrankung“ (Vandetanib vs. Placebo: 6,1% vs. 11,0% bzw. 6,3% vs. 10,0% in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) und „Progression“ (Vandetanib vs. Placebo 7,8% vs. 1,0% bzw. 9,5% vs. 0,0%) deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch die Aufteilung der Patienten auf die verschiedenen Tumorstadien unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen.

Um den möglichen Effekt von Unbalanciertheiten in *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen auf den beobachteten Behandlungseffekt zu beurteilen, wurden entsprechende adjustierte Analysen durchgeführt. Es konnte in beiden betrachteten Patientengruppen kein möglicher Einfluss festgestellt werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
D4200C00058 (Gesamtpopulation)	ja	ja	ja	ja	nein	ja*	niedrig

* Abweichung von der geplanten Fallzahlplanung: Anstelle von 232 Patienten wurden 331 Patienten randomisiert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie D4200C00058 sind der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung adäquat beschrieben und durchgeführt. Auch die Verblindungsmethodik wurde adäquat beschrieben bzw. durchgeführt.

Die Randomisierung der geeigneten Patienten erfolgte im Verhältnis 2:1 durch ein Randomisierungsschema, welches computerbasiert generiert wurde. Die Randomisierung erfolgte in 3-er Blöcken und wurde nach Zentrum stratifiziert.

Die Studienmedikation wurde mit einer eindeutigen MedID versehen, welche an das Randomisierungsschema gekoppelt war. Die gleichartige Verpackung und das Aussehen der Studienmedikation garantierte die Verblindung, sowohl der Patienten als auch der Behandler. Patienten und Behandler blieben bis zum Eintreten der Progression der Erkrankung verblindet. Anschließend erhielten die Patienten die Option, entweder mit Vandetanib 300 mg (oder mit einer reduzierten Dosis, wenn nötig) die Behandlung fortzuführen oder die Behandlung zu beenden und im *Follow-up* weiterhin hinsichtlich ihres Überlebens beobachtet zu werden.

Da Patienten gemäß *Good Clinical Practice* vor Beginn der Studie über zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt werden müssen, ist die Gefahr einer Entblindung der Patienten und Behandler bei Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich gegen Placebo, gegeben. In der betrachteten Indikation, der Therapie des nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms, bei Patienten mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, ist eine Differenzierung zwischen krankheitsbedingten Beschwerden und therapieassoziierten Ereignissen aufgrund von Überlagerungen der Profile für den Patienten jedoch schwierig. Daher erscheint eine Entblindung aufgrund typischer Nebenwirkungen und damit eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe unwahrscheinlich.

Die primären Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte in der Studie basieren auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet. Die Auswertung der Wirksamkeits-Endpunkte erfolgte zentral.

Die Anzahl der randomisierten Patienten lag mit 331 Patienten über den in der Fallzahlplanung ursprünglich geplanten 232 Patienten. 231 Patienten wurden dem Behandlungsarm und 100 Patienten dem Placeboarm zugeteilt. Trotz regulär abgelaufener Randomisierung führten die bei Rekrutierungsende nicht aufgefüllten Randomisierungsböcke zu einem Gesamtverhältnis von 2,31:1 anstelle von 2:1. Eine Erhöhung der Fallzahl bedeutet, dass die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt mit einer kürzeren *Follow-up* Periode erreicht werden könnte als für die ursprünglich 232 geplanten Patienten. Die Überrekrutierung lag darin begründet, dass vor dem 19. September 2007 297 Patienten in 310 Tagen (d. h. durchschnittlich 29 Patienten pro Monat) gescreent wurden. Zwischen dem 19. September 2007 und dem 19. Oktober 2007 wurden, nach erfolgter Benachrichtigung der Prüfzentren über die baldige Beendigung der Rekrutierungsphase, von diesen weitere 139

Patienten gescreent. Dieser rapide Anstieg war nicht vorhersehbar und endete letztlich in einer Überrekrutierung von 99 Patienten. Eine Sensitivitätsanalyse zeigte jedoch, dass auch mit den ersten 232 Patienten der primäre Endpunkt erreicht worden wäre (52).

Sowohl aufgrund der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse und der angeführten Erläuterungen als auch wegen der sonstigen Beurteilung der einzelnen Aspekte wird das Verzerrungspotential insgesamt als „niedrig“ bewertet. Die Überrekrutierung wird nicht als verzerrender Aspekt betrachtet.

Im Rahmen der Post-hoc-Auswertung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung wurde auch das Verzerrungspotential, sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene neu beurteilt. Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass die für die Gesamtpopulation getroffene Einschätzung bei Betrachtung einer Teilpopulation geändert werden muss.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	ORR	Biochemisches Ansprechen*	TWP	Unerwünschte Ereignisse	FACT-G
D4200C00058	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* Surrogatendpunkt

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Die Analyse des OS erfolgt mithilfe einer Cox Regression und Kaplan-Meier-Methodik. Patienten, welche keine Studienmedikation mehr erhalten, werden bis zum Eintreten des Todes oder dem Abbruch der Studie alle 12 Wochen beobachtet. Patienten, welche zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch leben, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Für die primäre Analyse der Gesamtüberlebensrate wurde auf Basis der ITT-Population ein *Log-Rank* Test durchgeführt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe des *Hazard Ratio* und des dazugehörigen Intervallschätzers bewertet. Punktschätzer für das mediane Gesamtüberleben konnten aufgrund der geringen Ereignisrate nicht errechnet werden. OS wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt.

Unterstützend wurden Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen adressieren sowohl Variationen in der Analysepopulation (*Per Protocol* statt ITT) als auch methodische Variationen (Adjustierung für Kovariaten). So wurden unter anderem adjustierte Schätzer für das *Hazard Ratio* berechnet, um den möglichen Einfluss von Unbalanciertheiten bezüglich *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen auf den beobachteten Behandlungseffekt zu beurteilen. Das adjustierte Cox-PH-Modell enthielt folgende Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie den MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt).

Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv zu bewerten und ist durch eine mögliche Entblindung aufgrund des typischen Nebenwirkungsprofils nicht beeinflusst.

Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird allerdings durch die im Studienprotokoll vorgesehene Möglichkeit für Patienten aus der Placebo-Gruppe zum *Cross-Over* nach Krankheitsprogression stark eingeschränkt. Als Resultat des *Cross-Over* wird der Effekt im Placeboarm durch die nachfolgenden Effekte von Vandetanib verschleiert. Dies legt eine Verzerrung des Studienergebnisses zuungunsten von Vandetanib nahe, erhöht also die Wahrscheinlichkeit einer Unterschätzung des Effekts von Vandetanib. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird insgesamt als „hoch“ bewertet. Für eine gesonderte Betrachtung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ändert sich an dieser Einschätzung nichts.

Die Gesamtüberlebensrate soll erneut untersucht werden, wenn 50% der Patienten verstorben sind. Diese Ergebnisse müssen dann, unter Einbezug der zu Vandetanib übergegangenen Placebo-Patienten (*Cross-Over*), erneut interpretiert werden.

Unter Berücksichtigung aller oben genannter Aspekte und durch den Umstand, dass die Ergebnisse der Gesamtüberlebensrate durch die geringe Zahl an beobachteten Todesfällen sowie das *Cross-Over* verzerrt sein könnten, wird im Rahmen des Dossiers auf die weitere Darstellung dieses Endpunktes verzichtet.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	32 (13,9)	100	16 (16,0)	0,89** [0,28;2,85]	0,7115*
					0,91*** [0,28;2,93]	0,7675

* Log-Rank Test

** Cox-PH-Modell mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse: Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor und den Kovariaten RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des Calcitoninwertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt).

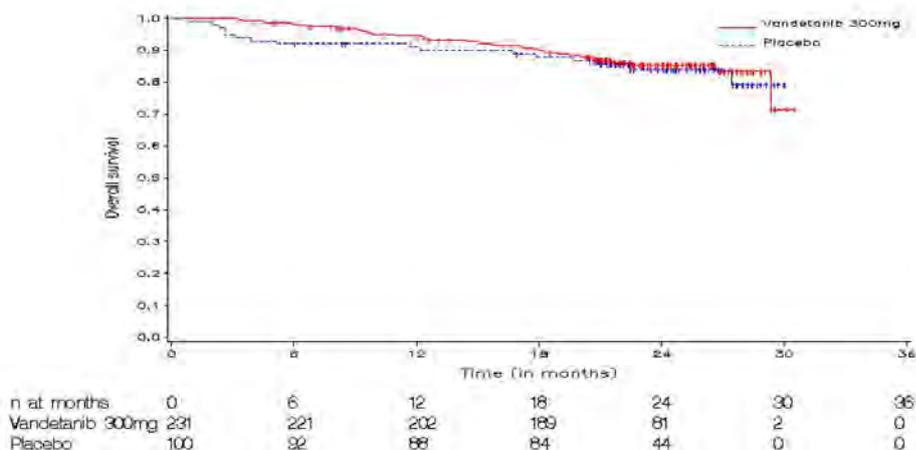


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation → ITT-Population)

Eine erste Analyse der Gesamtüberlebensrate (Tabelle 4-28) zeigte ein *Hazard Ratio* von 0,89 zugunsten von Vandetanib. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (KI: [0,28; 2,85], $p=0,713$). Diese Ergebnisse sind unter Vorbehalt zu interpretieren, da wie bereits erwähnt, zum Zeitpunkt der Analyse (Daten *Cut-off*) nur 15% der Patienten verstorben waren. Zusätzlich – durch das Protokoll vorab definiert – bestand die Möglichkeit für Patienten aus der Placebo-Gruppe, während der offenen Studienphase Vandetanib zu erhalten (*Cross-Over*). Infolgedessen sind die Ergebnisse der Placebo-Gruppe verschleiert und der geschätzte Behandlungseffekt kaum interpretierbar. Abbildung 2 spiegelt obige Ergebnisse wider. Eine endgültige Aussage zum Gesamtüberleben kann erst nach der finalen Auswertung nach Eintreten von $\geq 50\%$ Ereignissen getroffen werden.

Eine Post-hoc-Analyse zum Gesamtüberleben innerhalb der Patientengruppe mit symptomatischer und progressiver Erkrankung wurde nicht durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargelegt, ist ein von den vorstehend diskutierten Ergebnissen abweichendes Resultat nicht zu erwarten. Zudem wäre die statistische Power aufgrund der niedrigeren Anzahl von bislang eingetretenen Ereignissen nochmals geringer als in der Analyse der Studienpopulation.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST v1.0 (zentraler Review) oder Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache), relativ zum Zeitpunkt der Randomisierung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-30: 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	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progressionsfreies Überleben ist operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST v1.0 (zentraler, unabhängiger Review) oder Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache) relativ zum Zeitpunkt der Randomisierung. Patienten, die zum Zeitpunkt des Daten *Cut-off* für die statistische Analyse noch lebten oder progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) zensiert.

Die primäre Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv zu bewerten.

Für die primäre Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde auf Basis der ITT-Population ein *Log-Rank* Test durchgeführt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe des *Hazard Ratio* und des dazugehörigen Intervallschätzers bewertet. Punktschätzer für das mediane progressionsfreie Überleben in jeder Behandlungsgruppe wurden errechnet und PFS wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Zusätzlich wurden die Anteile der progressionsfreien Patienten zu Monat 6, 12 und 24 nach Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen gegenübergestellt. Desweiteren erfolgte eine Zusammenfassung des Progressionsstatus (Anzahl (%)) der Patienten mit Progression, Art der Progression) zum Zeitpunkt der Analyse.

Unterstützend wurde eine Vielzahl an Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen adressierten sowohl methodische Variationen als auch Variationen der Definition des PFS. So wurden unter anderem adjustierte Schätzer für das *Hazard Ratio* berechnet, um den möglichen Einfluss von Unbalanciertheiten bezüglich *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen auf den beobachteten Behandlungseffekt zu beurteilen. Das adjustierte Cox-PH-Modell enthielt folgende Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie den MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt).

Für den beschriebenen Endpunkt erfolgte in der Studie D4200C00058 eine Analyse der ITT-Population sowohl innerhalb der Gesamtpopulation der Studie als auch innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht gefunden. Eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird ausgeschlossen.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte, sowie auch aufgrund der Ergebnisdarstellung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotential als „niedrig“ bewertet. Es konnten weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gefunden werden. Dies gilt auch für die Post-hoc-Analyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	73 (31,6)	100	51 (51,0)	0,46** [0,31;0,69]	0,0001*
					0,46*** [0,32;0,68]	0,0001

* Log-Rank Test

** Cox-PH-Modell mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse: Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor und den Kovariaten RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des Calcitoninwertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	126	46 (36,5)	60	35 (58,3)	0,47** [0,29;0,77]	0,0024*
					0,47*** [0,29;0,76]	0,0027

Anmerkung: Für 6 Patienten lagen keine Daten bezüglich der letzten Progression vor Randomisierung vor. „Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

* Log-Rank Test

** Cox-PH-Modell mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse: Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor und den Kovariaten RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des Calcitoninwertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt).

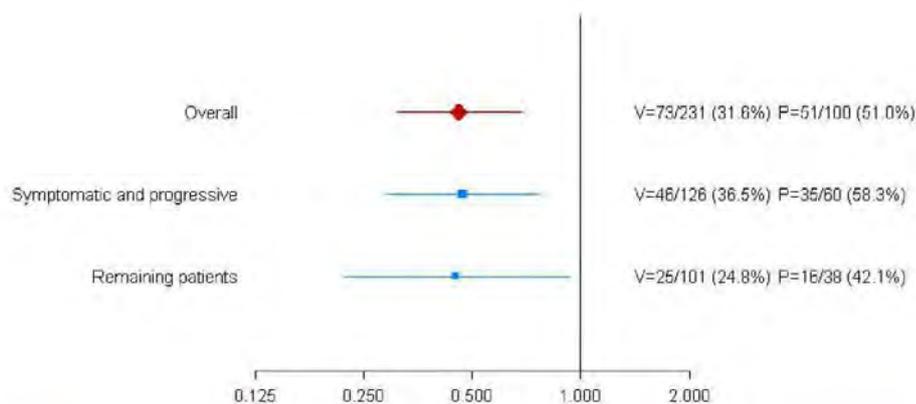


Abbildung 4: Forest Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) für Gesamtpopulation, Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung und Restpopulation

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib (N=231)		Placebo (N=100)	Zeit [Monate]
	Patienten (%) ohne Progression		Patienten(%) ohne Progression	
D4200C00058	91,4		74,5	Zu Monat 6
	83,3		62,7	Zu Monat 12
	58,8		41,7	Zu Monat 24

Patienten ohne Progression in Prozent zu Monat 6, 12 und 24 (Kaplan-Meier-Schätzer)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib (N=126)		Placebo (N=60)	Zeit [Monate]
	Patienten (%) ohne Progression		Patienten(%) ohne Progression	
D4200C00058	89,4		72,9	Zu Monat 6
	80,8		57,1	Zu Monat 12
	51,7		36,0	Zu Monat 24

Patienten ohne Progression in Prozent zu Monat 6, 12 und 24 (Kaplan-Meier-Schätzer). „Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Methode) (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib (N=231)		Placebo (N=100)	
	Anzahl Ereignisse	Median PFS (Monate)	Anzahl Ereignisse	Median PFS (Monate)
D4200C00058	73	NC	51	19,3

NC = nicht schätzbar, wegen der geringen Anzahl an PFS-Ereignissen in der Vandetanib-Gruppe wurde das mediane PFS in der Vandetanib-Gruppe nicht erreicht; eine Extrapolation unter Verwendung eines Weibull-Modells ergab einen Schätzwert für das mediane PFS von 30,5 Monaten.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Methode) (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib (N=126)		Placebo (N=60)	
	Anzahl Ereignisse	Median PFS (Monate)	Anzahl Ereignisse	Median PFS (Monate)
D4200C00058	46	NC	35	16

„Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur

Baseline waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

NC = nicht schätzbar, wegen der geringen Anzahl an PFS-Ereignissen in der Vandetanib-Gruppe wurde das mediane PFS in der Vandetanib-Gruppe nicht erreicht; eine Extrapolation unter Verwendung eines Weibull-Modells ergab einen Schätzwert für das mediane PFS von 28 Monaten (siehe auch Abbildung 7).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Daten *Cut-off* (Gesamtpopulation)

Studie	Progressionsstatus	Ereignistyp	Anzahl Patienten (%)		
			Vandetanib (N=231)	Placebo (N=100)	Total (N=331)
D4200C00058	Progression	Total	73 (31,6)	51 (51,0)	124 (37,5)
		RECIST Progression	64 (27,7)	46 (46,0)	110 (33,2)
		Tod*	9 (3,9)	5 (5,0)	14 (4,2)
	Keine Progression	Total	158 (68,4)	49 (49,0)	207 (62,5)
		Tod**	5 (2,2)	3 (3,0)	8 (2,4)
		Lebend	137 (59,3)	41 (41,0)	178 (53,4)
		Vor Progression ausgeschieden	16 (16,9)	5 (5,0)	21 (6,3)
		Sicherheitsgründe	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
		Schwerwiegende Nichtbefolgung des Protokolls	1 (0,4)	1 (1,0)	2 (0,6)
		Beendigung auf Wunsch des Probanden	14 (6,1)	4 (4,0)	18 (5,4)

* Tod, wobei der Tod innerhalb 3 Monate nach der letzten evaluierbaren RECIST Bewertung auftritt

** Tod, wobei der Tod später als 3 Monate nach der letzten evaluierbaren RECIST Bewertung auftritt

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Daten *Cut-off* (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Progressionsstatus	Ereignistyp	Anzahl Patienten (%)		
			Vandetanib (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)
D4200C00058	Progression	Total	46 (36,5)	35 (58,3)	81 (43,5)
		RECIST Progression	40 (31,7)	31 (51,7)	71 (38,2)
		Tod*	6 (4,8)	4 (6,7)	10 (5,4)
	Keine Progression	Total	80 (63,5)	25 (41,7)	105 (56,5)

Studie	Progressionsstatus	Ereignistyp	Anzahl Patienten (%)		
			Vandetanib (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)
		Tod**	2 (1,6)	1 (1,7)	3 (1,6)
		Lebend	72 (57,1)	21 (35,0)	93 (50,0)
		Vor Progression ausgeschieden	6 (4,8)	3 (5,0)	9 (4,8)
		Sicherheitsgründe	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
		Schwerwiegende Nichtbefolgung des Protokolls	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,5)
		Beendigung auf Wunsch des Probanden	5 (4,0)	2 (3,3)	7 (3,8)

Anmerkung: Für 6 Patienten lagen keine Daten bezüglich der letzten Progression vor Randomisierung vor. „Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

* Tod, wobei der Tod innerhalb 3 Monate nach der letzten evaluierbaren RECIST Bewertung auftritt
 ** Tod, wobei der Tod später als 3 Monate nach der letzten evaluierbaren RECIST Bewertung auftritt

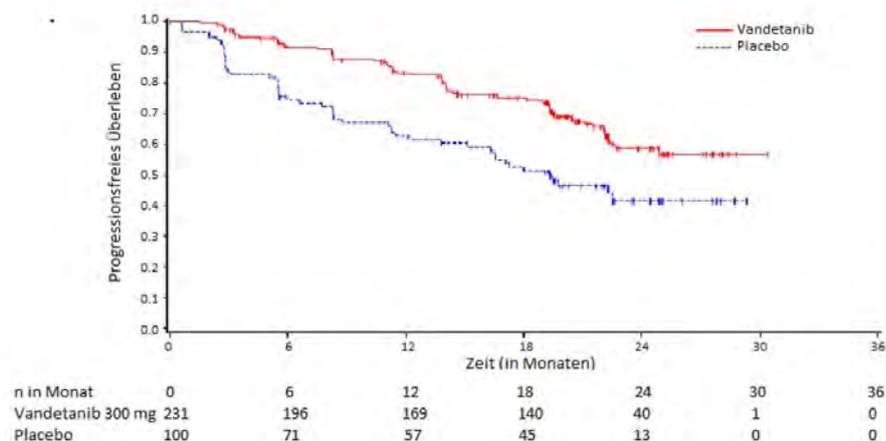


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation → ITT-Population)

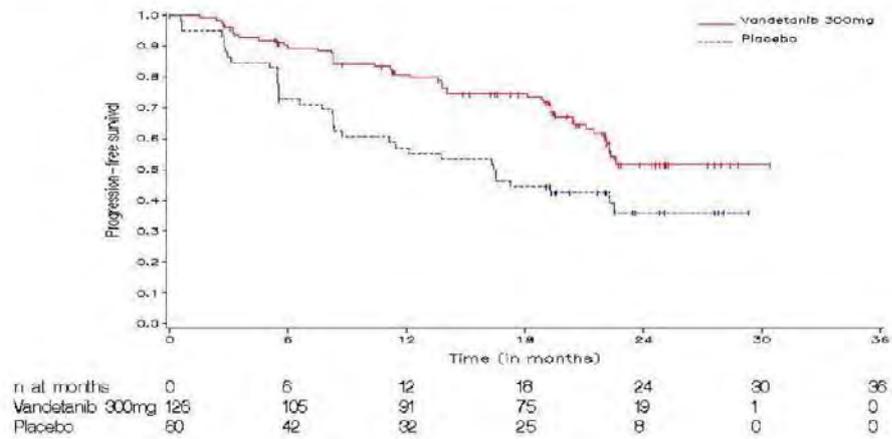


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung → ITT-Population)

„Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

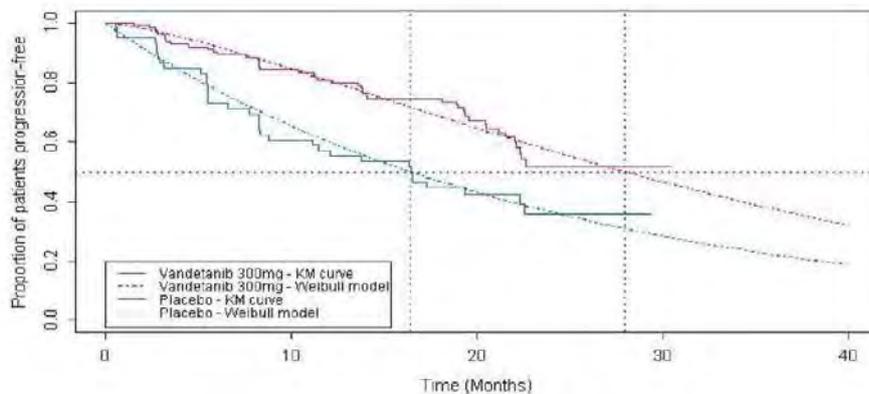


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Weibull-Modells, angepasst an PFS mittels Kaplan-Meier-Kurve (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung → ITT-Population)

„Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

Bezüglich des PFS (Tabelle 4-31) zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vandetanib-Gruppe. Mit einer *Hazard Ratio* von 0,46 (95%-KI: [0,31;0,69], p-Wert: 0,0001) liegt in der Vandetanib-Gruppe eine Reduktion des Risikos von 54% gegenüber der Placebo-Gruppe vor. Das mediane PFS wurde im Beobachtungszeitraum nur in der Placebo-Gruppe erreicht. In der Vandetanib-Gruppe wurde das mediane PFS aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht erreicht und durch Anpassung eines Weibull-Modells geschätzt. Das geschätzte mediane PFS für den Vandetanib-Arm liegt bei 30,5 Monaten, was, verglichen mit 19,3 Monaten (Kaplan-Meier-Schätzer) in der Placebo-Gruppe, einer Verlängerung des medianen PFS um ca. 11 Monate entspricht (Tabelle 4-35). Die bei entsprechender Aufarbeitung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erhaltenen Ergebnisse unterscheiden sich von den für die Gesamtpopulation genannten nur marginal: hier haben wir ein *Hazard Ratio* von 0,47 (95%-KI: [0,29;0,77], p-Wert: 0,0024), entsprechend einer Reduktion des Risikos gegenüber der Placebo-Gruppe um 53% (Tabelle 4-32). Auch in dieser Teilpopulation wurde das mediane PFS bis zur primären Auswertung der Studie lt. Protokoll nicht erreicht (Abbildung 6) und stattdessen eine Schätzung durch Anpassung eines Weibull-Modells durchgeführt (Abbildung 7). Danach liegt das geschätzte mediane PFS für den Vandetanib-Arm innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung bei 28 Monaten, in der Placebo-Gruppe hingegen nur bei 16 Monaten, was eine Verlängerung des medianen PFS um rund ein Jahr bedeutet. In der Teilpopulation mit dem höheren therapeutischen Bedarf liegt somit das progressionsfreie Überleben der Vandetanib-Gruppe noch etwas (einen Monat) höher oberhalb dessen der Placebo-Gruppe als in der gesamten Studienpopulation.

In Tabelle 4-34 und Tabelle 4-36 zeigt sich, dass sowohl bei Betrachtung der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung der Anteil an progressionsfreien Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer) in der Vandetanib-Gruppe zu jedem der Zeitpunkte höher war als in der Vergleichsgruppe. Zu Monat 6 betrug der Anteil der Patienten ohne Progression in der Vandetanib-Gruppe 91,4% gegenüber 74,5% (bzw. 89,4% vs. 72,9%) in der Placebo-Gruppe. Zu Monat 12 lagen die Anteile der progressionsfreien Patienten bei 83,3% (Vandetanib), bzw. 62,7% (Placebo)(bzw. 80,8% vs. 57,1%) und zu Monat 24 bei 58,5% bzw. 41,7% (bzw. 51,7% vs. 36,0%).

Abbildung 5 und Abbildung 6 unterstreichen die oben genannten Ergebnisse anhand der grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve für das PFS.

In Tabelle 4-37 wird der PFS-Status in der Gesamtpopulation am Tag des Daten *Cut-off* angegeben. Es hat sich gezeigt, dass der Anteil der progressiven Patienten in der Vandetanib-Gruppe mit 31,6% um knapp 20% geringer ist als in der Placebo-Gruppe, wo etwas über die Hälfte der Patienten (51%) eine Krankheitsprogression erlitten haben. In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ist dieser Unterschied sogar noch geringfügig größer (36,5% vs. 58,3%). Die Aufteilung der Progressionsfälle auf RECIST

Progression und Tod ist in beiden Gruppen in beiden betrachteten Populationen verhältnismäßig gleich.

Somit ist der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten *Cut-off* keine Progression festgestellt worden ist, in der Vandetanib-Gruppe 68,4% (bzw. 63,5%) und in der Placebo-Gruppe 49% (bzw. 41,7%). Gründe dafür, dass keine Progression berichtet wurde, waren das tatsächliche Ausbleiben einer Progression (59,3% vs. 41,0% bzw. 57,1% vs. 35,0%, Vandetanib vs. Placebo), Tod (später als 3 Monate nach letzter RECIST Evaluierung; 2,2% vs. 3,0% bzw. 1,6 vs. 1,7%) oder Ausscheiden, bevor eine Progression auftreten konnte (16,9% vs. 5,0% bzw. 4,8% vs. 5,0%). Gründe für das vorzeitige Ausscheiden waren Sicherheitsgründe (0,4% vs. 0,0% bzw. 0,8% vs. 0,0%), Protokollabweichung (0,4% vs. 1,0% bzw. 0,0% vs. 1,7%) und Beendigung auf Wunsch des Patienten (6,1% vs. 4,0% bzw. 4,0% vs. 3,3%).

Zusammenfassend zeigt sich bezüglich des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ eine statistisch signifikante 54%-ige Reduktion des Risikos unter Vandetanib verglichen mit Placebo (HR:0,46, 95%-KI: [0,31;0,69]) in der Gesamtpopulation bzw. eine 53%-ige Reduktion innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung (HR:0,47 (95%-KI: [0,29;0,77])). Auch bei Adjustierung für mögliche prognostische Faktoren (RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien und MTC-Status) ergab sich in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib gegenüber Placebo hinsichtlich des PFS (HR_{adj}:0,46, 95%-KI: [0,32;0,68] für die Gesamtpopulation bzw. HR_{adj}:0,47 (95%-KI: [0,29;0,76] für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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 Objektive Ansprechrate (ORR) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Anteil der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zur Progression (BOR) einem kompletten Ansprechen (CR, Complete Response) oder partiellen Ansprechen (PR, Partial Response) entspricht.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Objektive Ansprechrate ist operationalisiert als Anteil der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zur Progression (BOR, *Best Objective Response*), einem kompletten Ansprechen (CR, *Complete Response*) oder partiellen Ansprechen (PR, *Partial Response*) entspricht. Die Kriterien für CR oder PR entsprechen den RECIST Kriterien und basieren auf standardisierten reproduzierbaren bildgebenden Verfahren.

Das beste objektive Ansprechen wurde zum Zeitpunkt der ersten eingetretenen RECIST Progression ermittelt, unter Berücksichtigung aller zentral verfügbaren RECIST Bewertungen. Patienten, die vor dem Ausscheiden aus dem jeweiligen randomisierten Behandlungsarm progressionsfrei waren, wurden unabhängig davon, ob die Bewertung während der offenen Behandlungsphase (*open label*) erhoben wurde, bis zum Zeitpunkt der Progression berücksichtigt. Progressionsfreie Patienten wurden mit ihrer letzten RECIST Bewertung zum Zeitpunkt der Analyse berücksichtigt. Für die primäre Analyse der objektiven Ansprechrate wurde auf Basis der ITT-Population eine logistische Regression mit dem Behandlungsarm als Faktor durchgeführt. Die Behandlungsunterschiede wurden anhand des *Odds Ratio* und des zugehörigen Konfidenzintervalls bewertet. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen gemäß aller verfügbaren zentralen RECIST Bewertungen dargestellt. Die Zusammenfassung beinhaltet ebenfalls Details über die Anzahl (%) der Patienten innerhalb jeder BOR Kategorie.

Im Zusammenhang mit der ORR wurde für Patienten mit partiellem oder komplettem Ansprechen anhand aller verfügbaren RECIST Bewertungen (zentraler Review) die Dauer des Ansprechens ermittelt. Erhoben wurde die Dauer des Ansprechens ab dem ersten bestätigten Ansprechen.

Neben der objektiven Ansprechrate wurde entsprechend den RECIST Kriterien (zentraler Review) die Krankheitskontrollrate aus dem besten objektiven Ansprechen abgeleitet. Die Krankheitskontrollrate stellt eine Erweiterung der objektiven Ansprechrate dar. Neben dem partiellen oder kompletten Ansprechen berücksichtigt sie zudem den stabilen Krankheitsstatus (≥ 24 Wochen) seit Randomisierung. Durch die Implementierung der ORR in die

Krankheitskontrollrate spiegeln sich statistisch signifikante Ergebnisse der ORR auch in der Krankheitskontrollrate wieder. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass statistisch signifikante Ergebnisse der Krankheitskontrollrate die Ergebnisse der objektiven Ansprechrate bestätigen.

Unterstützend wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse nach Adjustierung für potenziell prognostische Faktoren durchgeführt. Das dafür verwendete logistische Regressionsmodell enthielt neben dem Faktor Behandlungsarm folgende Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie den MTC-Status.

Der Patientenstatus bezüglich des Tumoransprechens (*Objective Response*) wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen. Einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Punkt stellt der vorzeitige Wechsel (*Cross-Over*) von Placebo zu Vandetanib dar. Ein Wechsel der Behandlungsgruppe von Placebo zu Vandetanib war bereits auf Grundlage eines positiven Reviews (Progression) durch den Prüfarzt erlaubt, welcher nicht immer durch den zentralen Review bestätigt werden konnte. Um den möglichen Effekt des *Cross-Over* auf den beobachteten Behandlungseffekt zu beurteilen, wurde eine nicht präspezifizierte Sensitivitätsanalyse – ohne Berücksichtigung der Daten aus der offenen Behandlungsphase – zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt.

Sowohl unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte als auch aufgrund der Ergebnisdarstellung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotential als „niedrig“ bewertet. Es konnten weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gefunden werden. Die Richtung einer möglichen Verzerrung aufgrund von *Cross-Over* wird eher zuungunsten von Vandetanib angenommen. Mögliche Abweichungen werden aufgrund der kleinen Patientenzahl (von 13 Patienten mit Ansprechen in der Placebo-Gruppe) als „gering“ eingestuft. Dies gilt auch für die Post-hoc-Analyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung (10 Patienten mit Ansprechen in der Placebo-Gruppe).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	104 (45,0)	100	13 (13,0)	5,48** [2,99;10,79]	<0,0001*
					5,64*** [3,00;11,33]	<0,0001

* Logistische Regression

** mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse (Adjustierung für Kovariaten): Das logistische Regressionsmodell enthielt neben dem Faktor Behandlungsarm folgende Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie den MTC-Status.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	126	56 (44,4)	60	10 (16,7)	4,00** [1,93;9,01]	0,0001*
					3,86*** [1,78;9,09]	0,0005

* Logistische Regression

** mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse (Adjustierung für Kovariaten): Das logistische Regressionsmodell enthielt neben dem Faktor Behandlungsarm folgende Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien sowie den MTC-Status.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) ohne Berücksichtigung der Bewertungen der offenen Behandlungsphase (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	101 (43,7)	100	1 (1,0)	76,91 [16,68;1366]	<0,0001

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) ohne Berücksichtigung der Bewertungen der offenen Behandlungsphase (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	126	55 (43,7)	60	1 (1,7)	45,70 [9,58;819,7]	<0,0001

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=231)	Placebo (N=100)	Total (N=331)
D4200C00058	Ansprechen	Total	104 (45,0)	13 (13,0) ^a	117 (35,3)
		Komplettes Ansprechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Partielles Ansprechen	104 (45,0)	13 (13,0) ^a	117 (35,3)
	Kein Ansprechen	Total	127 (55,0)	87 (87,0)	214 (64,7)
		Stabile Erkrankung ≥8 Wochen	114 (49,4)	70 (70,0)	184 (55,6)
		Progressive Erkrankung	9 (3,9)	13 (13,0)	22 (6,6)
		Nicht erhebbar	4 (1,7)	4 (4,0)	8 (2,4)
Keine Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

^a Ansprechbeginn war in 12 von 13 Fällen während der offenen (*open label*) Behandlungsphase mit Vandetanib.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)
D4200C00058	Ansprechen	Total	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)
		Komplettes Ansprechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Partielles Ansprechen	56 (44,4)	10 (16,7) ^a	66 (35,5)
	Kein Ansprechen	Total	70 (55,6)	50 (83,3)	120 (64,5)
		Stabile Erkrankung ≥8 Wochen	62 (49,2)	42 (70,0)	104 (55,9)
		Progressive Erkrankung	7 (5,6)	6 (10,0)	13 (7,0)
		Nicht erhebbar	1 (0,8)	2 (3,3)	3 (1,6)
Keine Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

^a Ansprechbeginn war in 9 von 10 Fällen während der offenen (*open label*) Behandlungsphase mit Vandetanib.

Tabelle 4-41 zeigt, dass es eine statistisch signifikante Verbesserung des ORR für Vandetanib verglichen mit Placebo gibt. Das *Odds Ratio* liegt bei 5,48 (4,00 in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) mit einem 95%igen Konfidenzintervall von [2,99;10,79] ([1,93;9,01]) und einem p-Wert von <0,0001 (0,0001). Dieses Ergebnis spricht deutlich für eine bessere ORR innerhalb der Vandetanib-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe, unabhängig von der betrachteten Patientenpopulation. Insgesamt betrug die ORR 45% in der Vandetanib-Gruppe und 13% in der Placebo-Gruppe (bzw. 44,4% vs. 16,7%). Von den 13 Patienten mit Ansprechen in der Placebo-Gruppe (Gesamtpopulation) hatte lediglich 1 Patient bereits unter Placebo ein beginnendes Ansprechen. Für die verbleibenden 12 Patienten der Placebo-Gruppe setzte die Remission erst während der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein (bzw. bei 9 von 10 Patienten in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung). Grundlage für den Wechsel (*Cross-Over*) war ein positiver Review durch den Prüfarzt, welcher nicht immer durch den zentralen Review bestätigt werden konnte (Tabelle 4-45). Diese Vorgehensweise birgt einen Vorteil zugunsten von Placebo. Das Resultat der Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Daten nach *Cross-Over* zeigt folglich einen noch deutlicheren Effekt für Vandetanib (Tabelle 4-43): Objektives Ansprechen erlebten 101/231 (55/126 in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) Patienten unter Vandetanib und 1/100 (1/60) Patienten unter Placebo (OR [95%-KI]: 76,91 [16,68;1366] bzw. 45,70 [9,58;819,7]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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 Surrogatendpunkt: Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des biochemischen Ansprechens (CTN; CEA)

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Die biochemische Ansprechrate für CTN bzw. CEA ist der Anteil der Patienten, deren bestes biochemisches Ansprechen einem kompletten Ansprechen (CR, <i>Complete Response</i>) oder partiellen Ansprechen (PR, <i>Partial Response</i>) entspricht. Es waren nur Erhebungen während der randomisierten Behandlung zu berücksichtigen. Die Analyse der Spiegel erfolgte durch ein Zentrallabor. <u>CR</u> : Vollständige Normalisierung des CTN- bzw. CEA-Spiegels (CTN: ≤ 10 pg/ml für Männer und ≤ 5 pg/ml für Frauen; CEA: $\leq 2,5$ pg/ml), die durch eine Wiederholungsmessung >4 Wochen später bestätigt sein muss <u>PR</u> : Eine Abnahme des CTN- bzw. CEA-Spiegels um mindestens 50% vom CTN- bzw. CEA-Ausgangswert (<i>Baseline</i>), die durch eine Wiederholungsmessung >4 Wochen später bestätigt sein muss

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für biochemisches Ansprechen (CTN; CEA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die biochemische Ansprechrate ist operationalisiert als Anteil der Patienten, deren bestes biochemisches Ansprechen einem kompletten Ansprechen (CR, *Complete Response*) oder partiellen Ansprechen (PR, *Partial Response*) entspricht. CR ist definiert als vollständige Normalisierung des CTN- bzw. CEA-Spiegels (CTN: ≤ 10 pg/ml für Männer und ≤ 5 pg/ml für Frauen; CEA: $\leq 2,5$ pg/ml), die durch eine Wiederholungsmessung >4 Wochen später bestätigt sein muss. PR ist definiert als Abnahme des CTN- bzw. CEA-Spiegels um mindestens 50% vom CTN- bzw. CEA-Ausgangswert (*Baseline*), die durch eine Wiederholungsmessung >4 Wochen später bestätigt sein muss.

Für die biochemische Ansprechrate wurden nur Spiegel herangezogen, die zu Visiten (außer zu Woche 1 und 2) unter randomisierter Behandlung gewonnen wurden. Ein fehlender Wert führte zu einem nicht auswertbaren biochemischen Ansprechen. Die Analyse der Spiegel erfolgte durch ein Zentrallabor.

Zur Analyse der biochemischen Ansprechrate wurde auf Basis der ITT-Population eine logistische Regression mit dem Behandlungsarm als Faktor durchgeführt. Die Behandlungsunterschiede wurden anhand des *Odds Ratio* und des zugehörigen Konfidenzintervalls bewertet. Die Zusammenfassung beinhaltet ebenfalls Details über die Anzahl (%) der Patienten innerhalb jeder BOR Kategorie.

Die Analyse der CTN- bzw. CEA-Spiegel wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, Zentrallabor durchgeführt, wodurch eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen ist. Da nur Messungen unter Behandlung gemäß Randomisierung – und somit während der verblindeten Studienphase – zur Berechnung der biochemischen Ansprechrate herangezogen wurden, liegt hier kein Verzerrungspotential auf Grund eines vorzeitigen Wechsels (*Cross-Over*) von Placebo zu Vandetanib vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte, sowie auch aufgrund der Ergebnisdarstellung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotential als „niedrig“ bewertet. Es konnten weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gefunden werden. Dies gilt auch für die *Post-hoc-Analyse* der Teilpopulation mit *symptomatischer und progressiver Erkrankung*.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Gesamtpopulation*)

Studie	Vandetanib 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	<i>Odds Ratio</i> [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	160 (69,3)	100	3 (3,0)	72,86** [26,22;303,2]	<0,0001 [#]

* Logistische Regression

** mit Behandlung als einzigem Faktor

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	126	85 (67,5)	60	2 (3,3)	60,12** [17,68;378,0]	<0,0001*

* Logistische Regression

** mit Behandlung als einzigem Faktor

Tabelle 4-51: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=231)	Placebo (N=100)	Total (N=331)
D4200C00058	Ansprechen	Total	160 (69,3)	3 (3,0)	163 (49,2)
		Komplettes Ansprechen	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,9)
		Partielles Ansprechen	157 (68,0)	3 (3,0)	160 (48,3)
	Kein Ansprechen	Total	71 (30,7)	97 (97,0)	168 (50,8)
		Stabile Erkrankung	58 (25,1)	76 (76,0)	134 (40,5)
		Progressive Erkrankung	4 (1,7)	8 (8,0)	12 (3,6)
		Nicht auswertbar	9 (3,9)	13 (13,0)	22 (6,6)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CTN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Ansprech-Status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)
D4200C00058	Ansprechen	Total	85 (67,5)	2 (3,3)	87 (46,8)
		Komplettes Ansprechen	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
		Partielles Ansprechen	84 (66,7)	2 (3,3)	86 (46,2)
	Kein Ansprechen	Total	41 (32,5)	58 (96,7)	99 (53,2)
		Stabile Erkrankung	32 (25,4)	45 (75,0)	77 (41,4)
		Progressive Erkrankung	2 (1,6)	7 (11,7)	9 (4,8)
		Nicht auswertbar	7 (5,6)	6 (10,0)	13 (7,0)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	119 (51,5)	100	2 (2,0)	52,03** [15,95;320,3]	<0,0001*

* Logistische Regression
 ** mit Behandlung als einzigem Faktor

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die biochemische Ansprechrate (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Odds Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	126	58 (46,0)	60	0 (0,0)	103,34* [6,25;1707,88]	<0,0001*

*Berechnet nach Durchführung einer Woolf-Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Ansprech-status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=231)	Placebo (N=100)	Total (N=331)
D4200C00058	Ansprechen	Total	119 (51,5)	2 (2,0)	121 (36,6)
		Komplettes Ansprechen	7 (3,0)	2 (2,0)	9 (2,7)
		Partielles Ansprechen	112 (48,5)	0 (0,0)	112 (33,8)
	Kein Ansprechen	Total	112 (48,5)	98 (98,0)	210 (63,4)
		Stabile Erkrankung	82 (35,5)	77 (77,0)	159 (48,0)
		Progressive Erkrankung	20 (8,7)	8 (8,0)	28 (8,5)
		Nicht auswertbar	10 (4,3)	13 (13,0)	23 (6,9)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für das beste objektive biochemische Ansprechen (CEA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Ansprech-status	Bestes objektives Ansprechen (BOR)	Anzahl (%) der Patienten		
			Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=60)	Total (N=186)
D4200C00058	Ansprechen	Total	58 (46,0)	0 (0,0)	58 (31,2)
		Komplettes Ansprechen	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
		Partielles Ansprechen	56 (44,4)	0 (0,0)	56 (30,1)
	Kein Ansprechen	Total	68 (54,0)	60 (100,0)	128 (68,8)
		Stabile Erkrankung	51 (40,5)	48 (80,0)	99 (53,2)
		Progressive Erkrankung	9 (7,1)	5 (8,3)	14 (7,5)
		Nicht auswertbar	8 (6,3)	7 (11,7)	15 (8,1)

Tabelle 4-49 und Tabelle 4-53 zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der biochemischen Ansprechraten für Vandetanib verglichen mit Placebo. Für CTN liegt das *Odds Ratio* bei 72,86 (60,12 in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) mit einem 95%igen Konfidenzintervall von [26,33;303,2] ([17,68;378,0]) und einem p-Wert von <0,0001 in beiden betrachteten Populationen. Die CTN-Ansprechraten

betragen 69,3% (bzw. 67,5%) für Vandetanib und 3,0% (bzw. 3,3%) für Placebo. Für CEA liegt das *Odds Ratio* in der Gesamtpopulation bei 52,03 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von [15,95;320,3] und einem p-Wert von <0,0001; in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung bei 103,34 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von [6,25;1707,88] und einem p-Wert von <0,0001. Die CEA-Ansprechraten betragen 51,5% (bzw. 46,0%) für Vandetanib und 2,0% (bzw. 0,0%) für Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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 Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) – 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

– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
 – Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 TWP

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Kombinierter Endpunkt abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (Brief Pain Inventory (Short Form)) sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opiatanalgetika.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verzögerung der TWP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TWP wird als kombinierter Endpunkt aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opiatanalgetika abgeleitet. Der kombinierte Endpunkt für den TWP wurde

erreicht, wenn der Patient eine Progression des „schwersten Schmerzes“ (≥ 2 Punkte im *Worst Pain Score* des BPI-SF) berichtete oder Opiatanalgetika verwenden bzw. in ihrer Dosis steigern musste, ohne dass innerhalb der folgenden 14 Tage eine Linderung der Schmerzen (ebenfalls gemessen am Schmerzmittelgebrauch und dem BPI-SF) eintrat. Tod und RECIST Progression wurden nicht als „Schlimmster Schmerz“ gewertet.

Patientenberichteter Schmerz wird durch den BPI-SF bewertet. Dieser spiegelt Information über Intensität (sensorische Dimension) des Schmerzes und den Grad, in welchem der Schmerz die Funktion beeinträchtigt (reaktive Dimension), wider. Der BPI-SF verwendet numerische Beurteilungsskalen von 0-10, wobei der Skalenwert 0 der Ausprägung „kein Schmerz“ und 10 der Einschätzung „stärkste vorstellbare Schmerzen“ entspricht. Patienten wurden gebeten, sowohl ihren Schmerz zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens (über die letzten 24 Stunden), als auch den stärksten, geringsten und durchschnittlichen Schmerz der letzten vorangegangenen Wochen zu bewerten. Mittels der gleichen Beurteilungsskala wird der Grad der Beeinträchtigung des Patienten hinsichtlich der allgemeinen Aktivität, der physischen und sozialen Aktivität, der Stimmung, des Gehvermögens, der normalen Arbeit, der Beziehungen zu anderen Menschen und des Schlafes bewertet. Der Gebrauch dieses Instruments bei Krebspatienten ist etabliert. Der BPI-SF wurde mittels Patienten-Telefoninterviews gemäß Studienplan berichtet.

Patientenberichteter Schmerzmittelgebrauch wurde durch ein wöchentlich geführtes Tagebuch bis zur Beendigung der randomisierten Behandlung erfasst. Patienten wurden gebeten, ihren Schmerzmittelgebrauch (aus jedem Grund) über die letzten 24 Stunden zu berichten. Der Schmerzmittelgebrauch wurde zu Vergleichszwecken in Morphinsulfat-Äquivalente in mg/Tag konvertiert.

Für „Schlimmster Schmerz“ war „Progression“ definiert als eine Erhöhung um ≥ 2 Punkte zum Ausgangswert. „Verbesserung“ war definiert als eine Reduzierung um ≥ 2 Punkte zum Ausgangswert. „Schlimmster Schmerz“ ohne eine Erhöhung der Schmerzmittel im Vergleich zum Ausgangswert um ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat-Äquivalent. „Sonstige“ war definiert als keine Veränderung.

Für den Schmerzmittelgebrauch war „Verschlechterung“ definiert als eine Erhöhung um ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat Äquivalent zum Ausgangswert. „Verbesserung“ war definiert als Reduzierung um $> 50\%$ des Gebrauchs von Schmerzmitteln gegenüber dem letzten Besuch, ohne Erhöhung des „Schlimmster Schmerz“ um ≥ 2 zum Ausgangswert. „Sonstige“ war definiert als keine Veränderung.

Die primäre Analyse des TWP basierte auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor. Die Behandlungsunterschiede wurden mithilfe des *Log-Rank* Tests getestet, zur Bewertung des Behandlungseffektes wurde der Schätzer für das *Hazard Ratio* und das entsprechende Konfidenzintervall angegeben. Die Schätzung der medianen Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) und die grafische Darstellung der TWP erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik.

Unterstützend wurden, neben der primären nicht-adjustierten Analyse, adjustierte Analysen als Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt. Im multivariaten Cox-PH-Modell wurden neben der Behandlung die folgenden potenziell prognostischen Faktoren eingeschlossen: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien, MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt). Weitere Sensitivitätsanalysen umfassten Modifikationen der Definition des TWP: Erstens wurde die TWP allein anhand des „schwersten Schmerzes“ auf dem BPI-SF ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs hergeleitet, zweitens wurden dabei fehlende Werte von Patienten ersetzt, die aufgrund des im Prüzzentrum lokalen *reads* der CT/MRT-Aufnahmen wegen Progression zensiert wurden.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde aufgrund der Ergebnisdarstellung und der adäquaten Umsetzung des IIT-Prinzips als „niedrig“ bewertet. Es konnten weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung als auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gefunden werden. Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten in der Vandetanib-Gruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Nebenwirkungen überlagern können und vom Patienten schwer zu differenzieren sind. Dies gilt auch für die Post-hoc-Analyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" 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 TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p-Wert
D4200C00058	231	114 (49,4)	100	57 (57,0)	0,61** [0,43;0,87]	0,0062*
					0,64*** [0,46;0,89]	0,0103

*Log-Rank Test

** Cox-PH-Modell mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse: Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor und den Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien, MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt)

Schmerzprogression wird als „Verschlechterung“ betrachtet die sich innerhalb der nächsten 14 Tage nicht verbessert. Schmerzprogression wird abgeleitet aus dem BPI-SF und dem patientenberichteten Schmerzmittelgebrauch.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p- Wert
D4200C00058	126	60 (47,6)	60	33 (55,0)	0,62** [0,39;0,99]	0,0446*
					0,65*** [0,40;1,04]	0,0789

* Log-Rank Test

** Cox-PH-Modell mit Behandlung als einzigem Faktor

*** Sensitivitätsanalyse: Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor und den Kovariaten: RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des CTN-Wertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien, MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt)

Schmerzprogression wird als „Verschlechterung“ betrachtet die sich innerhalb der nächsten 14 Tage nicht verbessert. Schmerzprogression wird abgeleitet aus dem BPI-SF und dem patientenberichteten Schmerzmittelgebrauch.

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse für TWP ohne Berücksichtigung des
 Schmerzmittelgebrauchs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p- Wert
D4200C00058						
BPI-SF*	231	105 (45,5)	100	48 (48,0)	0,76 [0,53;1,09]	0,1399
BPI-SF mit Ersetzen fehlender Werte**	231	107 (46,3)	100	52 (52,0)	0,72 [0,50;1,02]	0,0665

* Log-Rank Test allein anhand des „schwersten Schmerzes“ auf dem BPI-SF ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs

** Log-Rank Test allein anhand des „schwersten Schmerzes“ auf dem BPI-SF ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs. Fehlende Werte von Patienten wurden ersetzt, die aufgrund des im Prüfzentrum lokalen reads der CT/MRT scans wegen Progression zensiert wurden.

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse für TWP ohne Berücksichtigung des
 Schmerzmittelgebrauchs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit
 symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)	
	N	Anzahl Ereignisse (%)	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	2-seitiger p- Wert
D4200C00058						

BPI-SF*	126	52 (41,3)	60	26 (43,3)	0,79 [0,48;1,30]	0,3565
BPI-SF mit Ersetzen fehlender Werte**	126	55 (43,7)	60	29 (48,3)	0,76 [0,47;1,22]	0,2585

* *Log-Rank* Test allein anhand des „schwersten Schmerzes“ auf dem BPI-SF ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs

** *Log-Rank* Test allein anhand des „schwersten Schmerzes“ auf dem BPI-SF ohne Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs. Fehlende Werte von Patienten wurden ersetzt, die aufgrund des im Prüfzentrum lokalen *reads* der CT/MRT *scans* wegen Progression zensiert wurden.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib		Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression (Monate)
D4200C00058	231	7,85	100	3,25

Tabelle 4-64: Ergebnisse für TWP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib		Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression (Monate)
D4200C00058	126	11,07	60	3,42

Anmerkung: Für 6 Patienten lagen keine Daten bezüglich der letzten Progression vor Randomisierung vor. „Symptomatisch“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten mit Durchfall, Flush-Syndrom, Erschöpfungszuständen, Schmerzen, Atemwegsproblemen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Dysphonie bei *Baseline*. „Progressiv“ zur *Baseline* waren definitionsgemäß Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung einen Progress erlitten hatten.

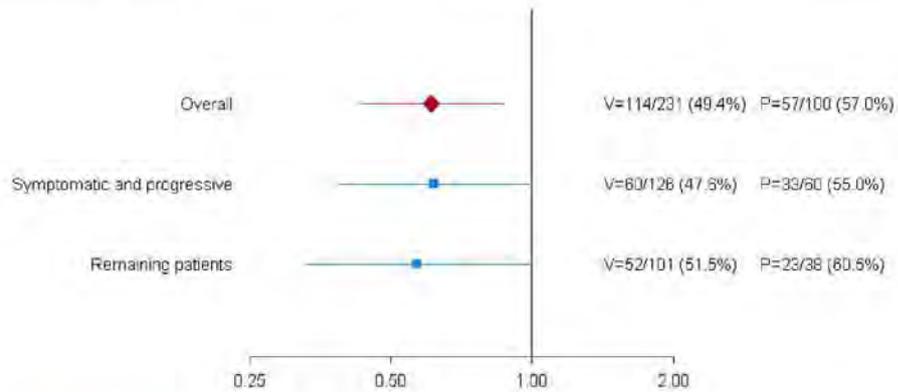


Abbildung 11: Forest Plot für TWP nach Symptomen und Progressionsstatus bei *Baseline*

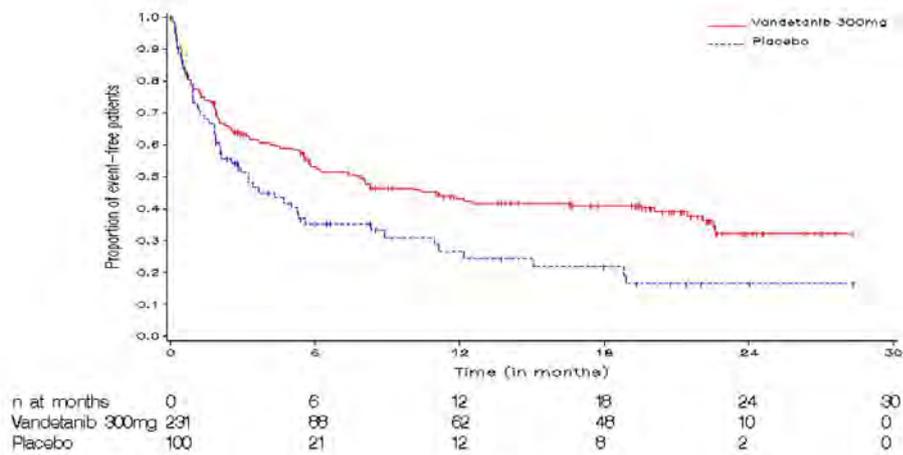


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Gesamtpopulation)

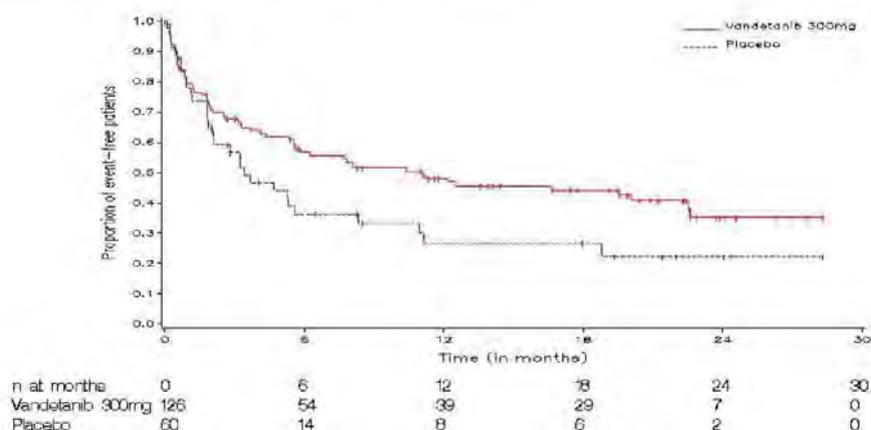


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Schmerzprogression (ITT-Population innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der TWP für Vandetanib im Vergleich zu Placebo mit einem *Hazard Ratio* von 0,61 (95%-KI: [0,43;0,87], p-Wert: 0,0062). In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ergab sich ein *Hazard Ratio* von 0,62 (95%-KI: [0,39;0,99], p-Wert: 0,0446). Die mediane Zeit (Tabelle 4-63) bis zur Schmerzprogression betrug in der Vandetanib-Gruppe 7,85 Monate und in der Placebo-Gruppe 3,25 Monate, was einer Verbesserung von knapp 5 Monaten entspricht. In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung betrug die Verbesserung sogar fast 8 Monate (11,07 vs. 3,42), also auf mehr als das Dreifache. Der *Forest Plot* (Abbildung 11) zeigt, dass beide betrachtete Patientenpopulationen vergleichbare Resultate zu diesem Endpunkt liefern. Abbildung 12 und Abbildung 13 unterstreichen die genannten Ergebnisse anhand der grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve, welche die Zeit bis zur Schmerzprogression für beide Behandlungsgruppen zeigt. Aus den Abbildungen und den Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Patienten der Vandetanib-Gruppe einen längeren Zeitraum erwarten konnten, bis sich Schmerzen entwickeln, eine Schmerzprogression eintritt oder eine Erhöhung der Opiatdosis nötig ist, um die Schmerzen zu kontrollieren.

Beide Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-61), die den Gebrauch von Schmerzmitteln für die Definition des Endpunktes nicht berücksichtigten, zeigten zwar ebenfalls einen numerischen Vorteil für Vandetanib, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aber nicht mehr signifikant. Das *Hazard Ratio* lag bei 0,76 (95%-KI: [0,53;1,09]) bzw. bei 0,72 (95%-KI: [0,50;1,02]) nach Ersetzung fehlender Werte. Das Gleiche gilt für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung mit Werten von 0,79 (95%-KI: [0,48;1,30]) bzw. bei 0,76 (95%-KI: [0,47;1,22]). Die Unterschiede zwischen den Resultaten der Sensitivitätsanalysen und dem Resultat der primären Analyse zeigen, dass eine valide

Beurteilung der Schmerzprogression nur unter Berücksichtigung beider Komponenten, des Schmerzes (gemessen anhand validierter Skalen) und des Schmerzmittelgebrauchs, möglich ist. Eine isolierte Betrachtung der Schmerzskala erscheint somit nicht sinnvoll.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Der totale FACT-G Wert wird berechnet aus der Summe der individuellen Subskalen: Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). Der Endpunkt wurde operationalisiert als Veränderung verglichen zum Ausgangswert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Patientenfragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale (FACT-G) (53) bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweist. Der Ausgangswert (*Baseline*) wurde durch Erfassung an vier Tagen während der letzten Woche der Screeningperiode ermittelt. Danach war der FACT-G Fragebogen von den Patienten alle 12 Wochen bis zur Beendigung der randomisierten Behandlung auszufüllen. Es wurde FACT-G Version 4 eingesetzt. Dieser setzt sich zusammen aus den vier Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB) und Funktionelles Wohlbefinden

(FWB). Anhand von 27 Aussagen, die auf einer Skala von 0 – 4 (trifft überhaupt nicht zu ... trifft sehr zu) von den Patienten bewertet werden, können die einzelnen Kategorien mit einem *Score* versehen werden. In den Einzelscores sind Maximalwerte zwischen 24 (EWB) und 28 (KWB, SWB, FWB) zu erreichen, im Summenscore maximal 108 Punkte. Niedrige FACT-Werte sprechen für eine niedrige Lebensqualität (54, 55).

Dieser Endpunkt wurde im Rahmen der Studie rein explorativ ausgewertet. Es wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt. Aufgrund der Tatsache, dass keine validen Vorher-Nachher-Vergleiche existieren, da die Mittelwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten auf unterschiedlichen Stichprobenumfängen basieren und somit innerhalb jeder Gruppe keine „gepaarten“ Vergleiche möglich sind, sind die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse nur schwer interpretierbar. Der Anteil der Patienten, die in der Berechnung deskriptiver Statistiken nicht berücksichtigt wurden, war zu allen Zeitpunkten hoch (bezogen auf die [Gesamtpopulation](#) bereits zu Woche 24 über 20% in der Vandetanib-Gruppe und bei fast 30% in der Placebo-Gruppe) und war zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert.

Durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen besteht theoretisch die Möglichkeit der Entblindung von Patienten. Eine Entblindung kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der der Lebensqualität durch die Patienten, auf das Resultat auswirken. Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Verzerrung wurde, wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2 dargestellt, als „gering“ angesehen. Diese Einschätzung ist dadurch begründet, dass die Patienten mit dieser symptomatischen Erkrankung wegen der Überlagerung von krankheitsbedingten Symptomen und therapie- sowie placeboassoziierten Nebenwirkungen schwer zwischen beiden differenzieren können.

Aufgrund der mangelhaften Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als „hoch“ bewertet, auch wenn keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vorliegen und die Resultate nur deskriptiv gegenübergestellt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ ist gering. Dies gilt auch für die [Post-hoc-Analyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung](#).

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([Gesamtpopulation](#))

Studie	Erhebungszeitpunkt	n ^a	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
D4200C00058							
Vandetanib	<i>Baseline</i>	218	79,11	16,716	81,45	34,1	106,0
	Woche 12	174	77,06	17,323	77,00	25,4	108,0
	Woche 24	177	77,22	17,410	79,50	37,2	108,0
	Woche 36	154	79,68	16,808	81,33	29,5	108,0
	Woche 48	149	78,70	17,114	80,00	30,3	108,0
	Woche 60	141	78,84	17,421	81,00	22,0	108,0
	Woche 72	117	78,93	16,871	79,00	31,5	108,0
	Woche 84	116	79,82	15,629	80,00	36,0	108,0
	Woche 96	62	79,51	15,843	81,00	44,0	108,0
	Woche 108	31	73,50	16,477	70,00	39,0	108,0
	Woche 120	15	72,53	17,230	70,00	42,7	95,0
	Woche 132	1	84,67	NC	84,67	84,7	84,7
	Placebo	<i>Baseline</i>	92	77,53	14,180	76,40	42,7
Woche 12		73	76,97	16,709	78,17	36,0	104,0
Woche 24		63	78,89	15,478	81,00	32,8	104,0
Woche 36		51	80,52	15,037	81,83	36,0	106,0
Woche 48		40	77,82	15,940	78,58	36,0	101,0
Woche 60		38	77,69	14,194	78,08	39,0	102,0
Woche 72		32	77,81	17,026	75,00	32,0	105,0
Woche 84		25	74,67	14,791	72,00	52,8	107,0
Woche 96		14	75,21	12,085	74,42	49,2	95,0
Woche 108		9	69,93	10,411	71,50	52,2	84,0
Woche 120		3	67,22	19,687	60,00	52,2	89,5

^a Anzahl an Patienten mit vorliegenden Daten
 SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*)
 NC = nicht berechenbar

Tabelle 4-68: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Erhebungszeitpunkt	n ^a	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
D4200C00058							
Vandetanib	<i>Baseline</i>	118	77,40	16,288	78,90	42,0	105,3
	Woche 12	88	75,95	17,708	72,92	41,8	107,0
	Woche 24	100	77,07	18,042	80,57	37,2	108,0
	Woche 36	79	79,30	18,281	81,83	29,5	108,0
	Woche 48	82	78,58	17,329	79,00	30,3	105,0
	Woche 60	74	78,17	18,106	80,33	22,0	108,0
	Woche 72	62	77,60	18,246	79,00	31,5	108,0
	Woche 84	67	78,88	16,156	80,00	36,0	107,0
	Woche 96	37	79,66	14,587	82,00	49,0	108,0
	Woche 108	18	74,14	17,323	74,00	39,0	108,0
	Woche 120	9	74,56	16,224	78,33	42,7	95,0
	Woche 132	1	84,67	NC	84,67	84,7	84,7
Placebo	<i>Baseline</i>	56	77,67	14,087	76,40	51,4	105,0
	Woche 12	42	77,03	18,880	78,58	36,0	104,0
	Woche 24	35	81,62	15,594	85,00	52,0	104,0
	Woche 36	31	81,58	17,450	89,00	36,0	106,0
	Woche 48	22	80,12	17,325	83,53	36,0	101,0
	Woche 60	22	79,96	16,074	81,33	39,0	102,0
	Woche 72	18	81,19	19,743	81,75	32,0	105,0
	Woche 84	14	77,85	16,965	75,92	52,8	107,0
	Woche 96	10	75,65	13,954	72,33	49,2	95,0
	Woche 108	6	64,94	8,728	64,50	52,2	77,0
	Woche 120	3	67,22	19,687	60,00	52,2	89,5

^a Anzahl an Patienten mit vorliegenden Daten
 SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*)
 NC = nicht berechenbar

Tabelle 4-69: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zum Ausgangswert gemessen anhand des FACT-G – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Erhebungszeitpunkt	n*	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
D4200C00058							
Vandetanib	Woche 12	168	-2,01	11,171	-1,00	-38,4	24,7
	Woche 24	168	-3,58	11,678	-2,80	-34,7	31,9
	Woche 36	147	-2,32	11,782	-2,10	-34,8	29,0
	Woche 48	142	-2,25	12,743	-1,40	-38,6	40,0
	Woche 60	136	-2,23	13,316	-1,40	-35,0	54,0
	Woche 72	112	-2,07	13,490	-1,30	-44,1	38,0
	Woche 84	111	-1,74	12,693	-1,30	-40,0	44,0
	Woche 96	57	-2,28	12,089	-1,50	-24,8	26,2
	Woche 108	28	-3,27	13,499	-0,90	-46,8	19,0
	Woche 120	14	-6,09	15,155	-5,15	-43,1	20,0
	Woche 132	1	11,20	NC	11,20	11,2	11,2
	Placebo	Woche 12	69	-1,87	9,107	-1,30	-30,5
Woche 24		62	-0,13	9,167	0,20	-21,5	20,4
Woche 36		49	-0,65	9,701	-0,60	-25,8	29,2
Woche 48		39	-2,82	11,314	-1,10	-26,0	30,2
Woche 60		37	-4,09	9,859	-3,00	-25,5	17,0
Woche 72		31	-2,80	12,739	-3,00	-29,8	29,0
Woche 84		25	-4,36	10,567	-5,00	-28,0	14,0
Woche 96		14	-3,10	7,735	-3,45	-19,8	9,9
Woche 108		9	-4,80	11,078	-3,00	-24,5	9,2
Woche 120		3	-1,90	3,804	-2,10	-5,6	2,0

* Anzahl an Patienten mit vorliegenden Daten
 SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*)
 NC = nicht berechenbar

Tabelle 4-70: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zum Ausgangswert gemessen anhand des FACT-G – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Erhebungszeitpunkt	n*	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
D4200C00058							
Vandetanib	Woche 12	85	-1,29	11,730	-0,50	-29,2	24,7
	Woche 24	93	-2,32	12,129	-2,00	-33,0	31,9
	Woche 36	75	-1,44	11,374	-2,00	-22,5	27,9
	Woche 48	78	-0,86	11,416	-0,25	-24,2	27,2
	Woche 60	72	-1,68	13,132	-1,15	-26,8	29,2
	Woche 72	59	-1,22	13,792	-0,50	-44,1	26,0
	Woche 84	60	-0,75	11,431	-1,30	-24,8	24,1
	Woche 96	34	-0,94	13,092	0,90	-23,5	26,2
	Woche 108	16	-2,38	14,875	1,45	-46,8	19,0
	Woche 120	8	-5,09	18,494	-2,90	-43,1	20,0
	Woche 132	1	11,20	NC	11,20	11,2	11,2
Placebo	Woche 12	40	-2,18	9,875	-1,15	-30,5	16,4
	Woche 24	35	0,37	9,139	0,00	-21,5	20,4
	Woche 36	30	-1,73	9,228	-2,00	-25,8	16,5
	Woche 48	22	-1,95	10,059	-0,95	-25,8	14,0
	Woche 60	21	-4,17	10,967	-4,50	-25,5	17,0
	Woche 72	17	-2,53	13,289	-3,00	-29,8	19,0
	Woche 84	14	-3,51	11,650	-3,25	-28,0	14,0
	Woche 96	10	-4,92	7,688	-5,30	-19,8	5,0
	Woche 108	6	-10,25	8,887	-7,30	-24,5	-2,1
	Woche 120	3	-1,90	3,804	-2,10	-5,6	2,0

* Anzahl an Patienten mit vorliegenden Daten
 SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*)
 NC = nicht berechenbar

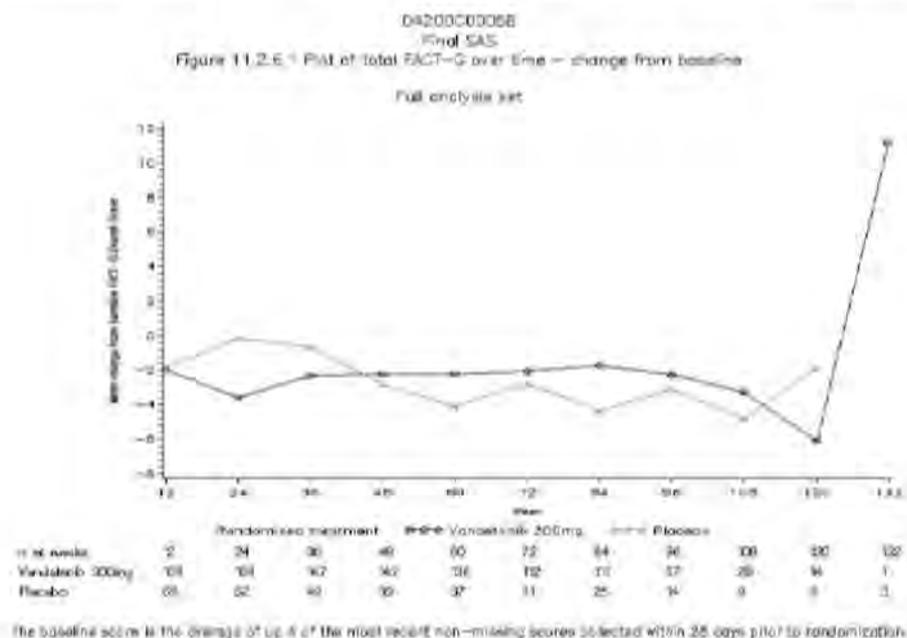


Abbildung 15: FACT-G über die Zeit – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ausgangswert (Gesamtpopulation)

Für diesen Endpunkt wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-G ergab sich aus der Differenz der jeweiligen Beobachtung der Monate 12 bis 132 zum Ausgangswert (*Baseline*). Es wurden über den langen zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen vergleichsweise stabile Gesamtscore-Werte erreicht, die bis auf ein Einzelereignis in der Vandetanib-Gruppe immer leicht unter dem *Baseline*-Ergebnis lagen.

Aufgrund der unterschiedlichen und im Zeitverlauf stark abnehmenden Patientenzahlen ist eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse und auch der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität schwierig. Beim Vergleich der Werte für die Wochen 0-132 in Tabelle 4-67 und Tabelle 4-69 der beiden Behandlungsgruppen wird deutlich, dass keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestehen. Die grafische Darstellung (Abbildung 15) verdeutlicht die Ergebnisse. Es ergab sich jedoch auch keine Evidenz dafür, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Vandetanib nachteilig beeinflusst wurde. Die Zahlen der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung spiegeln diese Einschätzung wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 16: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
D4200C00058	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Jeweils operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindesten einem Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für unerwünschte Ereignisse erfolgte zusammenfassend für alle betrachteten Operationalisierungen. Dieses Vorgehen ist möglich, da die Meldung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse in der Studie D4200C00058 gemäß GCP Standards erfolgte und die in die Analyse eingeschlossenen Patienten für alle Operationalisierungen identisch ist.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D4200C00058	niedrig	ja	ja*	nein	nein	niedrig

* mittels der Sicherheits-Population, welche im weitesten Sinne eine modifizierte ITT-Population darstellt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Beobachtungszeitraum war die Zeit zwischen Randomisierung und Analyse-Cut-off. Die Analyse wurde anhand der Sicherheits (Safety) -Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Trotz des doppelblinden Designs ist theoretisch die Möglichkeit einer Entblindung der Patienten und Behandler durch das Auftreten typischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich Verum gegen Placebo, gegeben. Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten in der Vandetanib-Gruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapie-assoziierte Nebenwirkungen überlagern können und vom Patienten schwer zu differenzieren sind.

Andere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wurde insgesamt als „niedrig“ bewertet. Dies gilt auch für die Post-hoc-Analyse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung.

Tabelle 4-73 fasst die Ergebnisse zu den Gesamtraten unerwünschter bzw. therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib (N=231)		Placebo (N=99)		Total (N=330)
D4200C00058					
AE Kategorie	Anzahl Patienten ¹ (%)	Ereignisrate (pro 1000 Patientenjahre)	Anzahl Patienten ¹ (%)	Ereignisrate (pro 1000 Patientenjahre)	Anzahl Patienten (%)
Jegliche UEs	230 (99,6)	21729,8	90 (90,9)	4374,3	320 (97,0)
Vandetanib zugeschriebene ² UEs	222 (96,1)	9136,4	59 (59,6)	1154,7	281 (85,2)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	128 (55,4)	663,9	24 (24,2)	270,7	152 (46,1)
Jegliche SUEs (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	71 (30,7)	258,5	13 (13,1)	133,9	84 (25,5)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	5 (2,2)	15,1	2 (2,0)	19,6	7 (2,1)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	28 (12,2)	85,6	3 (3,0)	29,5	31 (9,4)
Alle anderen signifikanten UEs ³	0 (0,0)	0,0	0 (0,0)	0,0	0 (0,0)

¹ Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einfach in dieser Kategorie gezählt

² Durch den Prüfarzt eingeschätzt

³ Jegliche UEs, die vom Prüfarzt als signifikant eingeschätzt werden.

Ereignisrate = (Anzahl Patienten mit UEs / Totale Dauer des Follow-up über alle Patienten in einer gegebenen Gruppe) x 1000

SUE =Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung¹)

Studie	Vandetanib (N=126)	Placebo (N=59)	Total (N=185)
D4200C00058			
AE Kategorie	Anzahl Patienten ² (%)	Anzahl Patienten ² (%)	Anzahl Patienten (%)
Jegliche UEs	126 (100,0)	56 (94,9)	182 (98,4)
Vandetanib zugeschriebene ³ UEs	122 (96,8)	37 (62,7)	159 (85,9)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	77 (61,1)	14 (23,7)	91 (49,2)
Jegliche SUEs (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	40 (31,7)	10 (16,9)	50 (27,0)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	3 (2,4)	1 (1,7)	4 (2,2)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	15 (11,9)	1 (1,7)	16 (8,6)
Alle anderen signifikanten UEs ⁴	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

¹ Die notwendigen Daten zur Berechnung der Ereignisrate (pro 1000 Patientenjahre) waren für diese Teilpopulation nicht verfügbar

² Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einfach in dieser Kategorie gezählt

³ Durch den Prüfarzt eingeschätzt

⁴ Jegliche UEs, die vom Prüfarzt als signifikant eingeschätzt werden.

Ereignisrate = (Anzahl Patienten mit UEs / Totale Dauer des Follow-up über alle Patienten in einer gegebenen Gruppe) x1000

SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)

Studie		Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)
D4200C00058				
Vandetanib	231	71 (30,7)	28 (12,2)	230 (99,6)
Placebo	99	13 (13,1)	3 (3,0)	90 (90,9)
OR [95%-KI]		2,94 [1,54;5,60]	4,41 [1,31;14,8]	23,00 [2,87;184,16]
RR [95%-KI]		2,34 [1,36;4,03]	4,00 [1,25;12,85]	1,10 [1,03;1,17]

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Intervention	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)
D4200C00058	Vandetanib	40 (31,7)	15 (11,9)	126 (100,0)
	Placebo	10 (16,9)	1 (1,7)	56 (94,9)
	OR [95%-KI]	2,28 [1,05;4,96]	7,84 [1,01;60,82]	15,67* [0,80;308,48]
	RR [95%-KI]	1,87 [1,01;3,48]	7,02 [0,95;51,92]	1,05 [0,99;1,12]

*Berechnet nach Durchführung einer Woolf-Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für das Auftreten von QTc-bedingten Ereignissen und UEs der bevorzugten Bezeichnung „*electrocardiogram QT prolonged*“ (nach MedDRA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Gesamtpopulation)

Studie	Vandetanib 300 mg (N=231)	Placebo (N=99)	Total (N=330)
D4200C00058			
UE Kategorie	Anzahl Patienten ¹ (%)	Anzahl Patienten ¹ (%)	Anzahl Patienten (%)
Gesamtes Auftreten von QTc bedingten Ereignissen	36 (15,6)	4 (4,0)	40 (19,6)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	0	0	0
Schwerwiegende UEs	3 (1,3)	0	3 (1,3)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	2 (0,9)	1 (1,0)	3 (1,9)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	20 (8,7)	3 (3,0)	23 (11,7)
Gesamtes Auftreten von UEs der bevorzugten Bezeichnung „ <i>electrocardiogram QT prolonged</i> “ (nach MedDRA)	33 (14,3)	1 (1,0)	7 (15,3)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	0	0	0
Schwerwiegende UEs	1 (0,4)	0	1 (0,4)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	2 (0,9)	0	2 (0,9)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	18 (7,8)	1 (1,0)	19 (8,8)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für das Auftreten von QTc-bedingten Ereignissen und UEs der bevorzugten Bezeichnung „*electrocardiogram QT prolonged*“ (nach MedDRA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung)

Studie	Vandetanib 300 mg (N=126)	Placebo (N=59)	Total (N=185)
D4200C00058			
UE Kategorie	Anzahl Patienten ¹ (%)	Anzahl Patienten ¹ (%)	Anzahl Patienten (%)
Gesamtes Auftreten von QTc bedingten Ereignissen	20 (15,9)	1 (1,7)	21 (11,4)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	0	0	0
Schwerwiegende UEs	2 (1,6)	0	2 (1,1)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	1 (0,8)	0	1 (0,5)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	10 (7,9)	0	10 (5,4)
Gesamtes Auftreten von UEs der bevorzugten Bezeichnung „ <i>electrocardiogram QT prolonged</i> “ (nach MedDRA)	19 (15,1)	0	19 (10,3)
Jegliche SUEs mit Ausgang = Tod	0	0	0
Schwerwiegende UEs	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Jegliche UEs die zur Absetzung Vandetanibs führten	1 (0,8)	0	1 (0,5)
UEs vom CTCAE Grad 3 oder höher	9 (7,1)	0	9 (4,9)

Wie in Tabelle 4-73 gezeigt, trat bei nahezu allen Patienten beider Gruppen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (99,6% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe und 90,9% der Placebo-Patienten). In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung lagen die entsprechenden Inzidenzen bei 100% bzw. 94,9%. Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad 3 oder höher (55,4% vs. 24,2% bzw. 61,1% vs. 23,7%), mit SAEs (30,7% vs. 13,1% bzw. 31,7% vs. 16,9%) und mit unerwünschten Ereignissen, die zur Absetzung der Studienbehandlung führten (12,1% vs. 3,0% bzw. 11,9% vs. 1,7%), war jeweils unter Vandetanib im Vergleich zu Placebo größer. Der Anteil der Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (2,2% vs. 2,0% bzw. 2,4% vs. 1,7%).

Im Vergleich zu Placebo zeigte sich somit für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vandetanib. Daraus ergibt sich in beiden für die Nutzenbewertung betrachteten Populationen ein Beleg für einen größeren Schaden von Vandetanib gegenüber Placebo für UE, SUE und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-75).

Die fünf am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in der Vandetanib-Gruppe vs. Placebo waren Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen (in Klammern die Werte für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung).

• Diarrhö:	56,3% vs. 26,3%	(52,4% vs. 22,0%)
• Hautausschlag:	45,0% vs. 11,1%	(49,2% vs. 13,6%)
• Übelkeit:	33,3% vs. 16,2%	(35,7% vs. 18,6%)
• Bluthochdruck:	31,6% vs. 5,1%	(31,0% vs. 8,5%)
• Kopfschmerzen:	25,5% vs. 9,1%	(26,2% vs. 10,2%)

Unerwünschte Ereignisse (Vandetanib vs. Placebo) wie Rückenschmerzen (9,1% vs. 20,2% bzw. 11,1% vs. 22,0%), Gelenkschmerzen (7,8% vs. 10,1%; hier ergab sich in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung allerdings ein umgekehrtes Bild: 9,5% vs. 6,8%) und Schmerzen in den Extremitäten (6,9% vs. 13,1% bzw. 10,3% vs. 15,3%) wurden weniger häufig in der Vandetanib-Gruppe berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Aufgrund der Erfahrungen aus klinischen Studien in anderen Indikationen sowie mit anderen TKI und aufgrund des Gefährdungspotentials für die Patienten wurde ein besonderes Augenmerk auf QTc-Verlängerungen gerichtet (siehe insbesondere Modul 3A, Abschnitt 3.4).

Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in beiden betrachteten Populationen für QTc-bedingte unerwünschte Ereignisse ein Unterschied zuungunsten von Vandetanib, insbesondere für UE vom CTCAE Grad 3 oder höher. Im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder höher nach CTCAE oder einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG soll die Gabe von Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und in einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen werden, wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder diese sich bis zum CTCAE-Grad 1 verbessert hat (

Tabelle 4-77). Die QTc-bedingten unerwünschten Ereignisse wurden im Risk-Management Plan für Vandetanib berücksichtigt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT: <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Eine umfassende Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht und Schwere der Krankheit wurde nur für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ durchgeführt. Für diesen Endpunkt erfolgte außerdem noch eine Subgruppenanalyse nach Rasse und WHO Performance Status (WHO PS). Des Weiteren wurden Ergebnisse getrennt nach RET-Mutationsstatus, CTN-Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl an vorherigen Therapien, Ansprechen auf die jüngste vorherige Therapie, MTC-Status, Ausgangswerte für p-VEGF, p-VEGFR2 und p-bFGF dargestellt. Die Subgruppen wurden vor Entblindung festgelegt. Subgruppenresultate (Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert mittels Log-Rank Test) wurden mittels Forest-Plots dargestellt. Die

Analyse getrennt nach Altersgruppen hat explorativen Charakter, da sie nicht vor der Entblindung festgelegt wurde.

Für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate (ORR)“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)“ wurde eine explorative Subgruppenanalyse nach *Baseline*-Opioidanalgetika-Gebrauch durchgeführt, Subgruppenresultate wurden in einem *Forest-Plot* dargestellt.

Generell ist anzumerken, dass die Resultate von Subgruppenanalysen, insbesondere auf Studienebene, nicht zu hoch bewertet, sondern kritisch beurteilt werden sollten. Kleine Stichproben innerhalb der Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Diese Aspekte sollten bei der Bewertung der im Folgenden dargestellten Subgruppenresultate Berücksichtigung finden.

Ein im Protokoll vorgesehener globaler Interaktionstest (zum Niveau 0,1), der die 6 als prognostisch eingestuften *Baseline*-Kovariaten (RET Mutationsstatus, Zeitraum zur Verdopplung des Calcitoninwertes, Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes, Anzahl und Ansprechen vorangegangener Therapien und den MTC-Status) im Cox-PH-Modell einschloss, ergab keinen Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,177$). Post-hoc wurden individuelle Interaktionstests für alle präspezifizierten Subgruppenfaktoren durchgeführt und zeigten mit Ausnahme der Faktoren CEA Verdopplungszeit und p-VEGFR2 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für die CEA Verdopplungszeit ($p=0,0062$) und p-VEGFR2 ($p=0,0560$) ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion, die in beiden Fällen quantitativer Natur war (Tabelle 4-79). Aufgrund der beschränkten Aussagekraft von Subgruppenanalysen, insbesondere angesichts der Vielzahl der durchgeführten Analysen und Tests und der geringen Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren. Insgesamt ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Tabelle 4-79: Individuelle Interaktionstests (post-hoc) - PFS

Subgruppenbildender Faktor (Subgruppen Kategorien)	p-Wert Interaktionstest	Art der Interaktion
RET Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)	0,8028	
Zeitraum zur Verdopplung des Calcitoninwertes (≤24 Monate, >24 Monate, unbekannt)	0,2784	
Zeitraum zur Verdopplung des CEA-Wertes (≤24 Monate, >24 Monate, unbekannt)	0,0062	quantitativ
Anzahl vorangegangener Therapien (≥1 Vorbehandlung, keine Vorbehandlung)	0,6806	
MTC-Status (hereditär, sporadisch, unbekannt)	0,8693	
Geschlecht (Männer, Frauen)	0,9974	
WHO Performance Status (≥1, 0)	0,9948	
p-VEGF (hoch, niedrig, unbekannt)	0,4544	
p-VEGFR2 (hoch, niedrig, unbekannt)	0,0560	quantitativ
p-bFGF (hoch, niedrig, unbekannt)	0,6365	

Im Rahmen der Überarbeitung des Moduls 4 A erfolgte (ergänzend zu den Ergebnissen für die gesamte Studienpopulation) eine Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation „progressiv und symptomatisch“ als Näherung für die Zielpopulation „aggressiv und symptomatisch“. Die im Studienprotokoll der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT geplanten Analysen waren allerdings nicht für diese Teilpopulation geplant; zudem sinkt die statistische Power durch die Beschränkung der Analysen auf eine Teilpopulation. Dies gilt insbesondere z. B. für die Durchführung von Subgruppenanalysen zur Identifikation von potentiellen Effektmodifikatoren. Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation im Prinzip auch auf die Teilpopulationen („progressiv und symptomatisch“ vs. „nicht progressiv und symptomatisch“) übertragbar sind, wurden daher im Folgenden die Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen gegenübergestellt, und (wenn statistisch auswertbar) die Ergebnisse von Interaktionstests für „progressiv und symptomatisch“ vs. „nicht progressiv und symptomatisch“ angegeben (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-80: Interaktionstests für die Teilpopulationen „progressiv und symptomatisch“ und „nicht progressiv und symptomatisch“

Wirksamkeits-Endpunkte				
	Gesamte Studienpopulation (n=331)	Teilpopulationen		
		Progressiv und symptomatisch (n=186)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion

Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR=0,46 95%- KI: [0,31;0,69]	HR=0,47 95%- KI: [0,29;0,77]	HR=0,45 95%- KI: [0,22;0,93]	0,9617
Objektive Ansprechrate (ORR)	OR=5,48 95%- KI: [2,99;10,79]	OR=4,00 95%- KI: [1,93;9,01]	OR=10,15 95%- KI: [3,37;44,03]	0,2026*
Biochemisches Ansprechen (CTN)	OR=72,86 95%- KI: [26,22;303,2]	OR=60,12 95%- KI: [17,68;378,0]	OR=87,57 95%- KI: [11,48;667,81]	0,7673*
Biochemisches Ansprechen (CEA)	OR=52,03 95%- KI: [15,95;320,3]	OR=103,34 95%- KI: [6,25;1707,88]	OR=24,28 95%- KI: [5,54;106,39]	0,1425*
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR=0,62 95%- KI: [0,43;0,87]	HR=0,62 95%- KI: [0,39; 0,99]	HR=0,57 95%- KI: [0,33;0,99]	n.v.
Sicherheits-Endpunkte				
	Gesamte Studienpopulation (n=330)	Teilpopulationen		
		Progressiv und symptomatisch (n=185)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion
Mindestens ein schweres, unerwünschtes Ereignis	OR=2,94 95%- KI: [1,54;5,60]	OR=2,28 95%- KI: [1,05;4,96]	OR=7,61 95%- KI: [1,72;33,63]	0,1445*
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	OR=4,41 95%- KI: [1,31;14,80]	OR=7,84 95%- KI: [1,01;60,82]	OR=2,66 95%- KI: [0,57;12,38]	0,3949*
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis	OR=23,00 95%- KI: [2,87;184,16]	OR=15,67 95%- KI: [0,80;308,48]	OR=18,75 95%- KI: [2,18;161,63]	0,5430*

*Breslow-Day-Test auf Homogenität der rohen Odds Ratios.

n.v. = nicht verfügbar / Wert lag zum Zeitpunkt der Dossier-Überarbeitung nicht vor

Es fanden sich keine Hinweise auf qualitative Interaktionen. Es fand sich ein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich der Endpunkte „Biochemisches Ansprechen (CEA)“ und „Mindestens ein schweres, unerwünschtes Ereignis“, die sich aber in den übrigen Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten nicht abbildeten. Insbesondere gab es keine Hinweise auf Interaktion bei den Endpunkten „progressionsfreies Überleben“ oder „objektive Ansprechrate“. Auch für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ waren die Hazard Ratios für die beiden Teilpopulationen sehr ähnlich (HR=0,62 bzw. HR=0,57). Auf die Durchführung eines Interaktionstests zur TW innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung wurde verzichtet, da aufgrund der minimalen Differenz der beiden Konfidenzintervalle (vgl. Abbildung 11) eine signifikante Interaktion nicht zu erwarten ist.

Zusammenfassend kann daher von einer Übertragbarkeit der in der gesamten Studienpopulation beobachteten und in der ersten Version der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse auf die Teilpopulationen inklusive der nach Auffassung des IQWiG bewertungsrelevanten Teilpopulation „progressiv und symptomatisch“ ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-81: PFS Subgruppenanalysen nach *Baseline*-Charakteristika

Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib: Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
Männlich	Vandetanib	134	47 (35,1)	0,46	[0,28;0,77]	0,0028
	Placebo	56	32 (57,1)			
Weiblich	Vandetanib	97	26 (26,8)	0,44	[0,22;0,85]	0,0147
	Placebo	44	19 (43,2)			
Kaukasisch	Vandetanib	218	70 (32,1)	0,46	[0,31;0,70]	0,0002
	Placebo	97	50 (51,5)			
Andere Rasse	Vandetanib	13	3 (23,1)	NB	NB	NB
	Placebo	3	1 (33,3)			
WHO PS ≥ 1	Vandetanib	77	28 (36,4)	0,49	[0,27;0,90]	0,0204
	Placebo	42	23 (54,8)			
WHO PS = 0	Vandetanib	154	45 (29,2)	0,46	[0,27;0,79]	0,0051
	Placebo	58	28 (48,3)			

Hazard Ratios basieren auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor, p-Werte auf einem *Log-Rank* Test
 NB = nicht berechenbar

Tabelle 4-82: PFS Subgruppenanalysen nach Biomarkern

Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
RET- Mutationsstatus positiv	Vandetanib	137	47 (34,3)	0,45	[0,26;0,78]	0,0041
	Placebo	50	27 (54,0)			
RET- Mutationsstatus negativ	Vandetanib	2	1 (50,0)	0,87	[0,10;7,66]	0,8967
	Placebo	6	5 (83,3)			
RET- Mutationsstatus unbekannt	Vandetanib	92	35 (27,2)	0,49	[0,26;0,95]	0,0341
	Placebo	44	19 (43,2)			
CTN Verdopplungszeit ≤ 24 Monate	Vandetanib	124	39 (31,5)	0,31	[0,17;0,56]	0,0001
	Placebo	46	27 (58,7)			
CTN Verdopplungszeit > 24 Monate	Vandetanib	83	23 (27,7)	0,56	[0,29;1,06]	0,0754
	Placebo	43	19 (44,2)			
CTN Verdopplungszeit unbekannt	Vandetanib	24	11 (45,8)	0,57	[0,17;1,88]	0,3548
	Placebo	11	5 (45,5)			
CEA Verdopplungszeit ≤ 24 Monate	Vandetanib	69	25 (36,2)	0,19	[0,10;0,36]	<0,0001
	Placebo	33	26 (78,8)			
CEA Verdopplungszeit > 24 Monate	Vandetanib	119	28 (23,5)	0,81	[0,42;1,58]	0,5349
	Placebo	48	14 (29,2)			
CEA Verdopplungszeit unbekannt	Vandetanib	43	20 (46,5)	0,55	[0,24;1,25]	0,1551
	Placebo	19	11 (57,9)			

Hazard Ratios basieren auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor, p-Werte auf einem *Log-Rank* Test
 CTN/CEA Verdopplungszeit wurde abgeleitet aus der natürlichen Logarithmierung der einzelnen CTN/CEA Messungen (*pre-dose*). Zur Ermittlung der Steigung *m* wird an diese Daten wird eine lineare Regressionsgerade angepasst. Die CTN/CEA Verdopplungszeit ergibt sich als: $m / \ln 2$.
 Negative Verdopplungszeiten werden der >24 Monate Gruppe zugewiesen

Tabelle 4-83: PFS Subgruppenanalyse nach Krankheitsstatus (MTC-Status und therapeutische Vorbehandlung)

Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
Hereditäre oder Keimbahn-Mutation	Vandetanib	28	7 (25,0)	0,30	[0,04;2,50]	0,2657
	Placebo	5	2 (40,0)			
Sporadische oder unbekannte Mutation	Vandetanib	203	66 (32,5)	0,48	[0,32;0,72]	0,0004
	Placebo	95	49 (51,6)			
Metastatisch	Vandetanib	217	67 (30,9)	0,42	[0,28;0,63]	<0,0001
	Placebo	97	51 (52,6)			
Lokal fortgeschritten	Vandetanib	14	6 (42,9)	NB	NB	NB
	Placebo	3	0 (0)			
≥ 1 Vorbehandlung	Vandetanib	90	31 (34,4)	0,43	[0,24;0,78]	0,0056
	Placebo	42	24 (57,1)			
Keine Vorbehandlung	Vandetanib	141	42 (29,8)	0,49	[0,29;0,85]	0,0106
	Placebo	58	27 (46,6)			
Ansprechen nach Vorbehandlung	Vandetanib	5	1 (20,0)	0 NB	NB	NB
	Placebo	2	0 (0)			
Kein Ansprechen nach Vorbehandlung	Vandetanib	42	19 (45,2)	0,73	[0,33;1,60]	0,4291
	Placebo	23	11 (47,8)			
NB/ unbekannter BOR zu Vorbehandlung	Vandetanib	184	53 (28,8)	0,38	[0,23;0,60]	<0,0001
	Placebo	75	40 (53,3)			

Hazard Ratios basieren auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor, p-Werte auf einem *Log-Rank* Test
 Vorbehandlung bezieht sich auf systemische Antikrebs-Therapie für medullären Schilddrüsenkrebs, die vor der ersten Dosis der randomisierten Behandlung eingenommen wurde.
 BOR = bestes objektives Ansprechen (*Best Objective Response*)
 NB = nicht berechenbar

Tabelle 4-84: PFS Subgruppenanalysen nach Plasma Biomarkern

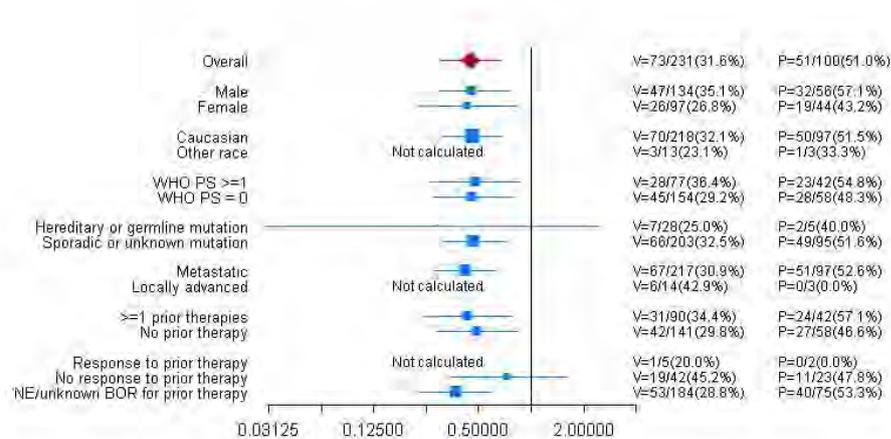
Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib: Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
Hoher Baseline p-VEGF	Vandetanib	115	41 (35,7)	0,56	[0,32;0,97]	0,0382
	Placebo	51	25 (49,0)			
Niedriger Baseline p-VEGF	Vandetanib	101	25 (24,8)	0,37	[0,19;0,73]	0,0039
	Placebo	42	20 (47,6)			
Unbekannter Baseline p-VEGF	Vandetanib	15	7 (46,7)	0,27	[0,07;1,01]	0,0517
	Placebo	7	6 (85,7)			
Hoher Baseline p-VEGFR2	Vandetanib	155	40 (25,8)	0,60	[0,35;1,03]	0,0626
	Placebo	69	26 (37,7)			
Niedriger Baseline p-VEGFR2	Vandetanib	61	26 (42,6)	0,20	[0,09;0,42]	<0,0001
	Placebo	24	19 (79,2)			
Unbekannter Baseline p- VEGFR2	Vandetanib	15	7 (46,7)	0,27	[0,07;1,01]	0,0517
	Placebo	7	6 (85,7)			
Hoher Baseline p-bFGF	Vandetanib	107	39 (36,4)	0,54	[0,32;0,94]	0,0278
	Placebo	49	26 (53,1)			
Niedriger Baseline p-bFGF	Vandetanib	108	27 (25,0)	0,41	[0,21;0,80]	0,0090
	Placebo	43	19 (44,2)			
Unbekannter Baseline p-bFGF	Vandetanib	16	7 (43,8)	0,38	[0,11;1,31]	0,1252
	Placebo	8	6 (75,0)			

Hazard Ratios basieren auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor, p-Werte auf einem *Log-Rank* Test.
 Hoher p-VEGF >55,0 pg/ml bei *Baseline*. Niedrige p-VEGF ≤55,0 pg/ml bei *Baseline*.
 Hoher p-VEGFR2 >9,88165 pg/ml bei *Baseline*. Niedrige p-VEGFR2 ≤9,88165 pg/ml bei *Baseline*.
 Hoher p-bFGF >2,10 pg/ml bei *Baseline*. Niedrige p-bFGF ≤2,10 pg/ml bei *Baseline*.
Baseline ist definiert als der Wert am nächsten zu und vor Randomisierung

Tabelle 4-85: PFS Subgruppenanalyse nach Altersgruppe

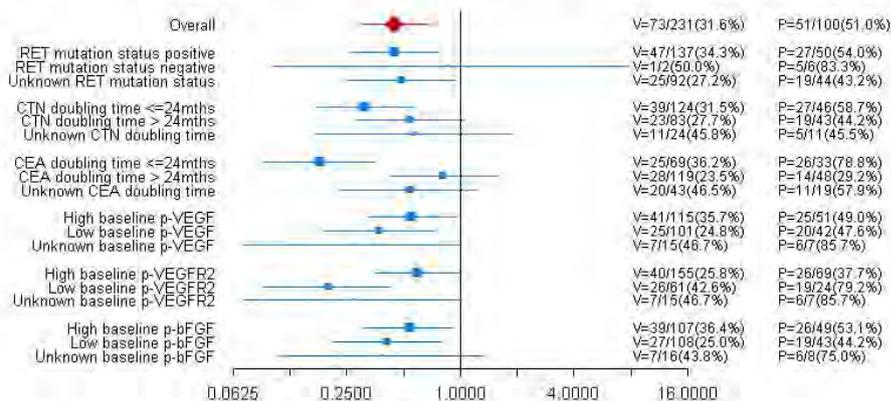
Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib: Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
Jünger als 65 Jahre	Vandetanib	182	55 (30,2)	0,50	[0,32;0,80]	0,0036
	Placebo	80	37 (46,3)			
65 Jahre und älter	Vandetanib	49	18 (36,7)	0,32	[0,14;0,74]	0,0071
	Placebo	20	14 (70,0)			

Hazard Ratios basieren auf einem Cox-PH-Modell mit Behandlung als Faktor, p-Werte auf einem *Log-Rank* Test.



V = Vandetanib, P = Placebo

Abbildung 18: Forest-Plot der Subgruppenanalyse für PFS – Baseline- Charakteristiken und Krankheitsstatus



V = Vandetanib, P = Placebo

Abbildung 19: Forest-Plot der Subgruppenanalyse für PFS – Biomarker

Eine explorative Subgruppenanalyse nach Alter wurde erst nach der Entblindung der Studiendaten durchgeführt. Mit einem Hazard Ratio von 0,50 (95%-KI: [0,32;0,80], p=0,0036) in der jüngeren Gruppe (<65 Jahre) und 0,32 (95%-KI: [0,14;0,74], p=0,0071) in der älteren Gruppe (>65 Jahre) zeichnete sich einheitlich ein statistisch signifikanter Unterschied des PFS zu Gunsten der Vandetanib-Gruppe ab.

Subgruppenanalysen – insbesondere bei nur einer vorliegenden Studie – sind allgemein kritisch zu sehen und vorsichtig zu interpretieren. Zusammenfassend existieren innerhalb der Subgruppen bzgl. *Baseline*-Charakteristika, Biomarker, Krankheitsstatus und Plasma Biomarker keine relevanten Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

4.3.1.3.2.2 Objektive Ansprechrate (ORR)

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA)

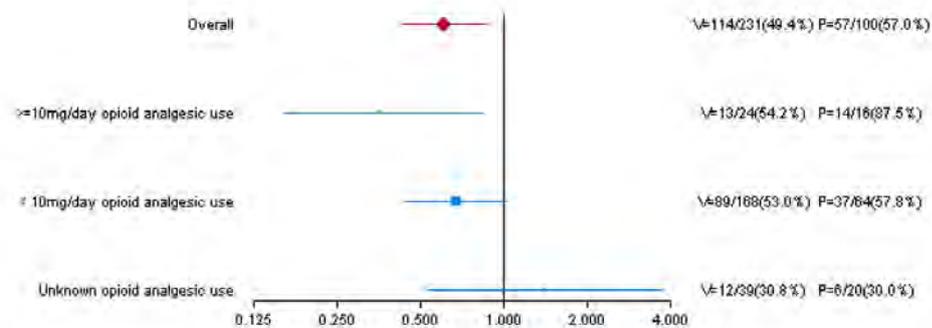
Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)

Tabelle 4-86: TWP Subgruppenanalyse nach Schmerzmittelgebrauch

Studie		Behandlungseffekt (Vandetanib:Placebo)				
D4200C00058						
Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Ereignisse (%)	Hazard Ratio	95%- KI	2-seitiger p-Wert
≥ 10 mg/Tag Opioidanalgetika Gebrauch	Vandetanib	24	13 (54,2)	0,36	[0,16;0,84]	0,0176
	Placebo	16	14 (87,5)			
< 10 mg/Tag Opioidanalgetika Gebrauch	Vandetanib	168	89 (53,0)	0,68	[0,44;1,03]	0,0698
	Placebo	64	37 (57,8)			
Opioidanalgetika Gebrauch unbekannt	Vandetanib	39	12 (30,8)	1,41	[0,53;3,74]	0,4936
	Placebo	20	6 (30,0)			

Analyse wurde mittels Log-Rank Test, mit Behandlung als einzigem Faktor, durchgeführt. Schmerzprogression wird als „Verschlechterung“ ohne Verbesserung innerhalb der nächsten 14 Tage erachtet; Der Gebrauch von Opioidanalgetika zum Ausgangswert wurde zu Morphinsulfat in mg/Tag konvertiert



V = Vandetanib, P = Placebo

Abbildung 20: Forest-Plot der Subgruppenanalyse für TWP

Die visuelle Prüfung des *Forest-Plots* spiegelt die Konsistenz des TWP über die zwei Gruppen mit bekanntem Opioidanalgetika Gebrauch hinweg wider. In der Gruppe „≥10 mg/Tag Opioidanalgetika Gebrauch“ liegt das *Hazard Ratio* bei 0,36 (95%-KI: [0,16;0,84], $p=0,0176$) und ist signifikant. In der komplementären Gruppe, „<10 mg/Tag Opioidanalgetika Gebrauch“, liegt das *Hazard Ratio* bei 0,68 und ist mit einem 95%-KI [0,44;1,03] und einem p -Wert von 0,0698 nicht signifikant.

In dieser Subgruppenanalyse zeigt sich in der „≥10 mg/Tag Opioidanalgetika Gebrauch“-Gruppe eine signifikante Überlegenheit der Vandetanib-Gruppe bezüglich des TWP. Aufgrund nur einer vorliegenden Studie sowie kleiner Populations- und Ereigniszahlen sind diese Ergebnisse allerdings mit Vorsicht zu interpretieren.

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.

Die Ergebnisse der Studie 58 zeigen für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ mit einer Reduktion des Risikos um 54% eine statistisch signifikante Verbesserung für Vandetanib im Vergleich zu Placebo (HR: 0,46, 95%-KI: [0,31;0,69]). Dieses Resultat in der Gesamtpopulation der Studie ließ sich durch die Ergebnisse der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung bestätigen: hier lag die

Risikoreduktion gegenüber Placebo bei 53% (HR: 0,47, 95%-KI: [0,29;0,76]) Die Wahrscheinlichkeit, 6, 12 bzw. 24 Monate progressionsfrei zu leben, liegt in beiden betrachteten Populationen in der Vandetanib-Gruppe im Schnitt um fast 20% über der in der Placebo-Gruppe und am Daten *Cut-off* wies in der Gesamtpopulation ein um 20% kleinerer Anteil der Vandetanib-Gruppe eine Krankheitsprogression auf als in der Placebo-Gruppe; dieser Anteil lag in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung sogar bei knapp 23%. Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben für die Vandetanib-Gruppe entspricht mit 30,5 (28) Monaten verglichen zu 19,3 (16) Monaten in der Placebo-Gruppe, einer Verlängerung des medianen PFS um ca. 11 (12) Monate. Die bezüglich des PFS innerhalb der Gesamtpopulation durchgeführten Subgruppenanalysen identifizierten keine Subgruppe, welche nicht von Vandetanib profitiert.

Ebenfalls konnte eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Vandetanib gegenüber Placebo bezogen auf die objektive Ansprechrates gezeigt werden. In der Gesamtpopulation betrug die ORR 45% in der Vandetanib-Gruppe und 13% in der Placebo-Gruppe (OR: 5,48, 95%-KI: [2,99;10,79], $p < 0,0001$). Die entsprechenden Werte in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung lagen bei 44,4% in der Vandetanib-Gruppe und 16,7% in der Placebo-Gruppe (OR: 4,00, 95%-KI: [1,93;9,01]). Der Effekt von Vandetanib bestätigte sich für 12 von 13 Patienten (bzw. 9 von 10 Patienten) in der Placebo-Gruppe. In beiden betrachteten Populationen hatte nur ein Patient bereits unter Placebo ein beginnendes Ansprechen des Tumors. Für die verbleibenden 12 (9) Patienten der Placebo-Gruppe setzte das Ansprechen erst während der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein.

Auch für den Surrogatendpunkt „biochemische Ansprechen (CTN und CEA)“ konnte eine signifikante Verbesserung zugunsten von Vandetanib gegenüber Placebo gezeigt werden: CTN: 69,3% versus 3,0% (OR: 72,86, 95%-KI: [26,22;303,2], $p < 0,0001$) in der Gesamtpopulation und 67,5% vs. 3,3% (OR: 60,12, 95%-KI: [17,68;378,0]) in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung; sowie CEA: 51,5% versus 2,0% (OR: 52,03, 95%-KI: [15,95;320,3], $p < 0,0001$) in der Gesamtpopulation und 46,0% vs. 0,0% (OR: 103,34, 95%-KI: [6,25;1707,88]) in der in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung, wobei hohe CTN-Werte klinisch mit sekretorischer Diarrhö verknüpft sind.

Eines der für die Patienten bedeutsamsten Symptome für Patienten mit MTC ist, ebenso wie bei vielen anderen onkologischen Erkrankungen, der Schmerz. Der prädefinierte Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)“ setzt sich zusammen aus dem Schmerzmittelgebrauch und den Antworten des BPI-SF. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der TWP für Vandetanib (114 Ereignisse, 49,4% innerhalb der Gesamtpopulation bzw. 60 Ereignisse, 47,6% in der in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) im Vergleich zu Placebo (57 Ereignisse, 57,0% innerhalb der Gesamtpopulation bzw. 33 Ereignisse, 55,0% in der Teilpopulation), mit einem Hazard Ratio von 0,61 (95%-KI: [0,43;0,87], p -Wert: 0,0062) bzw. 0,62 (95%-KI: [0,39;0,99], p -Wert: 0,0446). Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression betrug innerhalb

der Gesamtpopulation in der Vandetanib-Gruppe 7,85 Monate und in der Placebo-Gruppe 3,25 Monate, was einer Verbesserung von knapp 5 Monaten entspricht. In der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung ergaben sich für die analogen Werte in der Vandetanib-Gruppe 11,07 Monate und 3,42 Monate in der Placebo-Gruppe, also eine Verbesserung von mehr als 7,5 Monaten.

Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (Vandetanib vs. Placebo 99,6% vs. 90,9% in der Gesamtpopulation und 100% vs. 94,9% in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung. Das Ergebnis bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wies jedoch eine geringe Effektgröße auf (RR: 1,1, 95%-KI: [1,03;1,17] bzw. RR: 1,05, 95%-KI: [0,99;1,12]). Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE Grad 3 oder höher (RR: 2,29, 95%-KI: [1,58;3,30] bzw. RR: 2,57, 95%-KI: [1,60;4,15]), SUEs (RR: 2,34, 95%-KI: [1,36;4,03] bzw. RR: 1,87, 95%-KI: [1,01;3,48]) und unerwünschten Ereignissen die zum Studienabbruch führten (RR: 4,00, 95%-KI: [1,25;12,85] bzw. RR: 7,02, 95%-KI: [0,95;51,92]) waren unter Vandetanib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größer. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen können jedoch durch medizinische Interventionen sehr gut beherrscht werden. Der Anteil aufgrund unerwünschter Ereignisse verstorbener Patienten war in beiden Gruppen annähernd gleich (2,2% vs. 2,0% bzw. 2,4 vs. 1,7%).

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-87: 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 4.3.1.3.1.2.

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

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

Tabelle 4-89: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 die übliche 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.

« Angaben des pharmazeutischen Unternehmers »

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 4.3.1.3.1.3.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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-G. 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-G.

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-93: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

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

4.3.2.3.2 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.

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Über die Informationen aus RCT (Abschnitt 4.3.1.3) hinausgehend werden in den folgenden Abschnitten unterstützende Informationen aus nicht randomisierten Studien dargestellt. Diese Studien sind gemäß der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Kriterien nicht geeignet, die Fragestellung gemäß 4.2.1 zu beantworten. Sie werden hier dennoch aufgeführt, um die Evidenz zu Vandetanib unterstützend zu vervollständigen. Ihre Resultate werden allerdings nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens oder die Quantifizierung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die Studien wurden in der Registersuche zu Vandetanib als weitere Studien im Indikationsgebiet identifiziert. Beide Studien sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers.

Nachfolgend werden als weitere Unterlagen Daten aus den oben erwähnten nicht-randomisierten Studien im betrachteten Indikationsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt und bewertet.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D4200C00008	ja	abgeschlossen	Start: 11/2004 Cut-off für primäre Analyse: 2/2008	Vandetanib
D4200C00068	ja	abgeschlossen	Start: 8/2006 Cut-off für primäre Analyse: 1/2008	Vandetanib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-82 gibt einen Überblick über die Studien des pharmazeutischen Unternehmers im beschriebenen Anwendungsgebiet, die nicht bereits in Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2

aufgeführt sind. Alle Studien sind nichtrandomisierte, nichtkontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem in diesem Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-96 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D4200C00008	Nicht randomisierte Studien sind laut Fragestellung nicht Bestandteil der relevanten Studien.
D4200C00068	Nicht randomisierte Studien sind laut Fragestellung nicht Bestandteil der relevanten Studien.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in **Error! Reference source not found.** und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

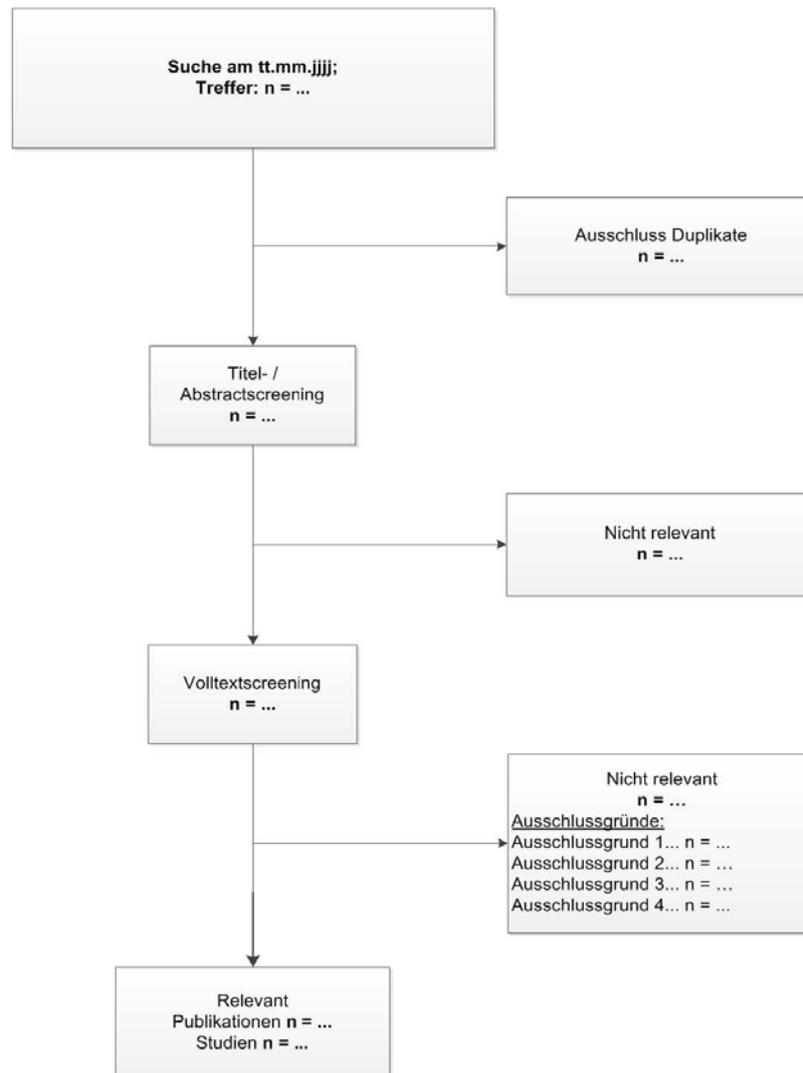


Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Voraussetzungen für eine erforderliche Literaturrecherche sind nicht gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Aufgrund dessen wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-97: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^{b)})
D4200C00008	Clinicaltrials.gov: NCT00098345 (56)	ja	nein
D4200C00068	Clinicaltrials.gov: NCT00358956 (57)	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
 b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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.

Zu weiteren Unterlagen wurden auf der Basis der Studienregistersuche zwei nicht-randomisierte, nichtkontrollierte Studien identifiziert: D4200C00008 und D4200C00068.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-98: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten*)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
E4200C00008	Phase-II, offen, 2-stufig, multizentrisch, einarmig	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC	n=30 (15 pro Stufe), Vandetanib 300 mg, Tablette, oral, täglich bis Progression	Bis Progression, RECIST Messungen alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen)	USA und Frankreich; 11/2004 – 8/2006	Primärer Endpunkt: • Objektive Ansprechrate (ORR) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • WHO Performance Status (WHO PS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-D • Unerwünschte Ereignisse (UE)
E4200C00058	Phase-II, offen, multizentrisch, einarmig	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC für die keine Standardtherapie mehr verfügbar war	n= 19 Vandetanib 100 mg, Tablette, oral, täglich bis Progression	Bis Progression, RECIST Messungen alle 12 Wochen	Australien, Kanada, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, Schweiz und USA; 08/2006 – 01/2008	Primärer Endpunkt: • Objektive Ansprechrate (ORR) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • WHO Performance Status (WHO PS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des FACT-G • Unerwünschte Ereignisse (UE)

* Bei beiden einarmigen Studien fand keine Randomisierung statt. Die Zahl der behandelten Patienten ist dargestellt.

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale; FACT-D: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dizziness; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RECIST: Response Evaluation Criteria for Solid Tumors; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO PS: WHO Performance Status.

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
D4200C00008	Vandetanib 300 mg Tablette, oral, täglich bis Progression	-	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-in-Phase
D4200C00068	Vandetanib 100 mg Tablette, oral, täglich bis Progression	-	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-in-Phase

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Teil 1)

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD) [Spannweite]	Geschlecht t w / m (%)	ethnische Zugehörig keit (%)		Gewicht (kg) Mittelwert (SD) [Spannweite]	Größe (cm) Mittelwert (SD) [Spannweite]
				K	A		
D4200C00008	30	48,7 (14,43) [20-77]	70,0 / 30,0	96,7	3,3	65,9 (20,71) [45,4-135,9]	165,5 (8,89) [149-188]
D4200C00068	19	44,7 (14,1) [22-79]	31,6 / 68,4	94,7	5,3	75,11 (12,107) [57,0-98,0]	174,07 (9,946) [155,0-195,0]

K=Kaukasisch, A=Andere

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (Teil 2)

Studie	N	Zeit seit Diagnose (Jahre) Mittelwert (SD) [Spannweite]	Vorangegangene Therapien für das MTC (%)				WHO Performance Status (%)		
			A	C	R	O	0	1	2
D4200C00008	30	16 (11) [1-43]	26,7	§	36,7	100	50,0	46,7	3,3
D4200C00068	19	13 (10) [5-33]	31,6	10,5	21,0	100*	84,2	5,3	10,5

A=Krebstherapie, C=Chemotherapie, R=Radiotherapie, S=OP

§ wurde nicht abgefragt und unter dem Stichpunkt „Andere“ dokumentiert

* OP oder unvollständig verheilte Eingriff

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

Beide Studien waren einarmige Phase-II-Studien mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC. Primärer Endpunkt war die „objektive Ansprechrate“. Weitere Endpunkte waren unter anderem „progressionsfreies Überleben“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „unerwünschte Ereignisse“.

Die Studie D4200C00008 hatte ein zweistufiges Studiendesign und die Patienten bekamen 300 mg Vandetanib täglich bis zur Progression. Die Studie D4200C00068 hatte ein einstufiges Studiendesign und die Patienten bekamen 100 mg Vandetanib täglich bis zur Progression.

Studie D4200C00008 wurde beendet, als alle Patienten eine Beobachtungszeit von einem Jahr aufwiesen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<hoch / niedrig>
D4200C00008	nein*	nein*	nein*	nein*	nein	nein	hoch**
D4200C00068	nein*	nein*	nein*	nein*	nein	nein	hoch**

* nicht anwendbar, da die Studie ein einarmiges Design hatte
 ** Gilt aufgrund des Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Studiendesigns (offen, nicht vergleichend) der beiden Studien existierte keine Vergleichsgruppe. Folglich waren in beiden Studien sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte unverblindet. Die Aussagekraft nicht vergleichender Studien durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die etwa hinsichtlich der natürlichen Krankheitsentwicklung aber auch hinsichtlich sogenannter Placeboeffekte adjustiert, ist als gering einzustufen.

Im Hinblick auf den Zugewinn an Informationen, z.B. die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts oder Nutzensaussagen einer begrenzten Populationen scheint jedoch die Vernachlässigung solcher Informationen in der Zusatznutzenbewertung kritisch.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Alle dargestellten Endpunkte der beiden Studien wurden auf der Basis aller Patienten, die mindestens eine Vandetanib-Dosis erhalten hatten, ausgewertet.

4.3.2.3.3.1 Objektive Ansprechrate (ORR) – 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 4-103: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
D4200C00008	Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestes objektives Ansprechen von CR (komplettes Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen) erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend der modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) radiologische Untersuchungen durchgeführt.
D4200C00068	Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Prozentsatz von Patienten, die ein bestes objektives Ansprechen von CR (komplettes Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen) erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend der modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 12 Wochen radiologische Untersuchungen durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Die CT/MRT-Aufnahmen wurden sowohl durch das Prüfzentrum als auch durch einen zentralen unabhängigen Review bewertet. Die zur Bewertung verwendeten RECIST Kriterien stellen ein etabliertes Bewertungsschema dar. Die primäre Analyse basierte auf dem im Prüfzentrum durchgeführten Review.

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.

Der primäre Endpunkt „objektive Ansprechrate“ ist für beide Studien in Tabelle 4-104 dargestellt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR) – Weitere Untersuchungen

Studie	N	ORR (%) Wert [95%- KI]	Ansprechen n (%)				
			CR	PR	SD	PD	NA
D4200C00008	30	20 [7,7;38,6]	0 (0,0)	6 (20,0)	22 (73,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
D4200C00068	19	15,8 [3,4;39,6]	0 (0,0)	3 (15,8)	12 (63,2)	3 (15,8)	1 (5,3)

CR=komplette Remission, PR= Partielles Ansprechen, SD=stabiler Krankheitsverlauf, PD= Progressive Erkrankung, NA=nicht auswertbar

Der primäre Endpunkt wurde in beiden Studien erreicht. In der Studie D4200C00008 wurde ein ORR von mindestens 20% prospektiv als Erfolg definiert. In der Studie D4200C00068 wurde ein ORR größer 0% prospektiv als Erfolg definiert.

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 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-105: Operationalisierung des progressionsfreien Überleben

Studie	Operationalisierung
D4200C00008	Der Zeitraum zwischen erster Vandetanibgabe und einer objektiven Progression oder Tod. Eine Progression wurde entsprechend der modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) radiologische Untersuchungen durchgeführt. Als Zensierungsdatum wurde das Datum der letzten radiologischen Untersuchung für Patienten ohne Ereignis verwendet.
D4200C00068	Der Zeitraum zwischen erster Vandetanibgabe und einer objektiven Progression oder Tod. Eine Progression wurde entsprechend der modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 12 Wochen radiologische Untersuchungen durchgeführt. Als Zensierungsdatum wurde das Datum der letzten radiologischen Untersuchung für Patienten ohne Ereignis verwendet.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Die CT/MRT-Aufnahmen wurden sowohl durch das Prüfzentrum als auch durch einen zentralen unabhängigen Review bewertet. Die primäre Analyse basierte auf der Auswertung am Prüfzentrum. Die zur Bewertung verwendeten RECIST Kriterien stellen ein etabliertes Bewertungsschema dar.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben (PFS) – Weitere Untersuchungen

Studie	N	PFS (Monate) Wert [95% -KI]	Status* n (%)		
			Progression	Tod	Ereignisfrei
D4200C00008	30	27,9 [19,4;NB]	8 (26,7)	0 (0,0)	22 (73,3)
D4200C00068	19	15,8 [3,4;39,6]	4 (21,1)	1 (5,3)	14 (73,7)

NB=Nicht berechenbar

* Daten bis einschließlich dem 22. Februar 2008 (D4200C00008) bzw. dem 31. Januar 2008 (D4200C00068)

Die Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben sind für beide Studien in Tabelle 4-106 dargestellt.

4.3.2.3.3 WHO Performance Status (WHO PS) – 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 4-107: Operationalisierung des WHO Performance Status

Studie	Operationalisierung
D4200C00008	Der WHO Performance Status wurde alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) erhoben. Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte anhand der Veränderung des WHO Performance Status zu Woche 24 verglichen zum Ausgangswert
D4200C00068	Der WHO Performance Status wurde alle 12 Wochen erhoben. Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte anhand der Veränderung des WHO Performance Status zu Woche 24 verglichen zum Ausgangswert

Wegen des endpunktübergreifend als „hoch“ bewerteten Verzerrungspotentials wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt „WHO Performance Status“ als „hoch“ eingeschätzt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse des WHO Performance Status (WHO PS) – Weitere Untersuchungen

Studie	N	Veränderung zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und der 24 Wochen (Follow-up) n (%)				
		Verbesserung -1	Gleichbleibend 0	Verschlechterung		Kein Wert in Woche 24
				+1	+2	
D4200C00008	30	2 (6,7)	14 (46,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	10 (33,3)
D4200C00068	19	0 (0,0)	11 (57,9)	2 (10,5)	0 (0,0)	6 (31,6)

Die Auswertung des WHO *Performance Status* ist für beide Studien in Tabelle 4-108 dargestellt

4.3.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-109: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D4200C00008	Der FACIT-D (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea) wurde alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) erhoben. Die Erhebung fand zu den jeweiligen Besuchszeitpunkten vor Beginn aller weiteren Untersuchungen statt. Der FACIT-D besteht aus 27 Aussagen bzgl. des physischen, sozialen, emotionalen und funktionellen Wohlbefindens. Höhere FACIT-D Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.
D4200C00068	Der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale) wurde alle 12 Wochen erhoben. Die Erhebung fand zu den jeweiligen Besuchszeitpunkten vor Beginn aller weiteren Untersuchungen statt. Der FACT-G besteht aus 27 Aussagen bzgl. des physischen, sozialen, emotionalen und funktionellen Wohlbefindens. Höhere FACT-G Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.

Wegen des endpunktübergreifend als „hoch“ bewerteten Verzerrungspotentials wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als „hoch“ eingeschätzt. Hinzuzufügen ist allerdings, dass beide Fragebögen etabliert und validiert sind.

Tabelle 4-110: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

Studie	N*	Gesamtscore Veränderung verglichen zum Ausgangswert			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
D4200C00008 (FACIT-D)	20	-12,1	12,89	-48,0	9,0
D4200C00068 (FACT-G)	10	-2,48	8,238	-21,2	8,7

* Nur Patienten mit Messungen in Woche 24 (*Follow-up*) wurden ausgewertet

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind für beide Studien in Tabelle 4-110 dargestellt.

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-111: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D4200C00008	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) Gesamtrate schwerwiegender UE Gesamtrate zum Tode führender UE Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten Gesamtrate der medikamentenbedingten* UE Gesamtrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3
D4200C00068	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) Gesamtrate schwerwiegender UE Gesamtrate zum Tode führender UE Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten Gesamtrate der medikamentenbedingten* UE Gesamtrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

* Ein UE wurde als medikamentenbedingt eingestuft, falls der Arzt zumindest einen begründeten Verdacht hatte, dass die Medikamentengabe das Auftreten des UE bedingt hat.

Wegen des endpunktübergreifend als „hoch“ bewerteten Verzerrungspotentials wird auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „hoch“ eingeschätzt.

Tabelle 4-112: Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

Studie	N	Gesamtrate					
		UE	Schwerwiegendes UE	zum Tode führender UE	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Medikamentenbedingter* UE	UE mit CTCAE Grad ≥ 3 #
D4200C00008	30	30 (100,0)	11 (36,7)	2 (6,7)	7 (23,3)	30 (100,0)	24 (80,0)
D4200C00068	19	18 (94,7)	4 (21,1)	1 (5,3)	3 (15,8)	17 (89,5)	6 (31,6)

In Studie D4200C00008 wurden nur UE mit CTCAE Grad 3-4 tabelliert, in Studie D4200C00068 wurde CTCAE Grad 3-5 tabelliert.

* Ein UE wurde als medikamentenbedingt eingestuft, falls der Arzt zumindest einen begründeten Verdacht hatte, dass die Medikamentengabe das Auftreten des UE bedingt hat.

Die Ergebnisse bezüglich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ sind für beide Studien in Tabelle 4-112 dargestellt.

Die häufigsten UEs in den Studien D4200C00008 und D4200C00068 waren Diarrhö, Hautausschlag, Müdigkeit und Übelkeit (nur in Studie D4200C00008).

4.3.2.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

In den unter weitere Untersuchungen aufgeführten Studien waren aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Subgruppenanalysen geplant oder beschrieben.

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.

Die unter weiteren Unterlagen beschriebenen Studien, D4200C00008 und D4200C00068, sind in der Studienregistersuche identifiziert worden und sind Teil der Zulassungsdokumentation, die bei den Zulassungsbehörden eingereicht worden ist. Beide Studien sind nichtkontrollierte Phase-II-Studien, haben ein offenes, einarmiges, multizentrisches Design und schlossen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC (30 behandelte Patienten in D4200C00008 und 19 behandelte Patienten in D4200C00068) ein.

Die Studien unterschieden sich in der Dosierung: Während die Pilot-Studie D4200C00008 die Dosis von täglich 300 mg Vandetanib untersuchte, prüfte die spätere Studie (D4200C00068), die parallel zur Phase-III-Studie gestartet wurde, die niedrigere Dosis von täglich 100 mg.

In beiden Studien wurde die objektive Ansprechrates nach RECIST als primärer Endpunkt betrachtet. In Studie D4200C00008 lag die Ansprechrates bei 20%. In Studie D4200C00068, in der die Patienten die niedrigere Dosis Vandetanib erhielten, wurde eine Ansprechrates von 15,8% erreicht. In beiden Fällen lag die objektive Ansprechrates unter der in der Phase-III-Studie beobachteten Ansprechrates von 45%.

Die Dauer des Ansprechens war 10,2 Monate (D4200C00008) bzw. 5,5 Monate (D4200C00068). Das mediane PFS in Studie D4200C00008 war mit 28 Monaten vergleichbar mit dem in der Phase-III-Studie geschätzten medianen PFS (30 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben unter der niedrigeren Dosierung (100 mg) in Studie D4200C00068 betrug 16 Monate.

In Studie D4200C00008 führten zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Tod. Die anderen acht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse endeten noch während des Beobachtungszeitraums. In Studie D4200C00068 führte ein schwerwiegendes unerwünschtes

Ereignis zum Tod. Drei weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten während des Beobachtungszeitraums auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in beiden Studien ein Ansprechen auf die Vandetanib Therapie beobachtet wurde, wobei die bessere Wirksamkeit unter der höheren, der Zulassung entsprechenden Dosis (300 mg) beobachtet werden konnte (Studie D4200C00008).

Das Verzerrungspotential in beiden Studien ist, bedingt durch das einarmige Design, generell als „hoch“ einzuschätzen.

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.

Es gibt eine generelle Forderung nach Replizierbarkeit wissenschaftlicher Resultate und nach der Konsistenz der Ergebnisse.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung gilt in der Regel für Aussagen eines Belegs die Mindestanforderung, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikanten Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare, endpunktbezogene ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (23). In Ausnahmefällen kann jedoch auch auf der Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Nutzens oder Zusatznutzens abgeleitet werden. Die Erfordernisse hierfür beruhen auf den *CHMP Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* (58) und können im Fall von Vandetanib als erfüllt betrachtet werden. Im Folgenden wird dargelegt, warum diese Kriterien für die Studie D4200C00058 mit Vandetanib erfüllt sind.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ist eine RCT der Phase III und entspricht der Evidenzstufe Ib. Die Studie weist eine endpunktübergreifend hohe Ergebnissicherheit auf. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential ist mit Ausnahme der Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowohl für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, als auch für die sekundären Endpunkte „objektive Ansprechrates“, „Zeit bis zur Schmerzprogression“ und „unerwünschte Ereignisse“ niedrig.

In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen Schwierigkeit, die dennoch gültigen allgemeinen Bestimmungen hinsichtlich Einhaltung ethischer Vorgaben, Effizienz- und Sicherheitskriterien zu erfüllen – ein Problem, das sich bei vielen klinischen Untersuchungen in seltenen Erkrankungen ergibt (59) – wurde ein vergleichsweise umfassendes Patientenkollektiv eingeschlossen. Studie 58 ist folglich die erste Phase-III-

Studie weltweit, die zur Behandlung des MTC durchgeführt worden ist. Die externe Validität ist aufgrund der, gegenüber der in der Fachinformation spezifizierten Zielpopulation, weniger restriktiven Studienpopulation gegeben. Die beobachteten Unterschiede zwischen Vandetanib und Vergleichstherapie sind statistisch signifikant, die entsprechenden Effektschätzer sind präzise und klinisch relevant. Die beobachteten Effekte gelten innerhalb der Gesamtpopulation über präspezifizierte Subgruppen hinweg. Damit sind die wesentlichen Kriterien hinsichtlich interner und externer Validität, statistischer und klinischer Relevanz der Ergebnisse, Konsistenz des Effekts über Subgruppen hinweg erfüllt. Auch die Vergleichbarkeit der Resultate der Gesamtpopulation mit denen der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung als Näherung für die Zielpopulation laut Indikation, „aggressiv und symptomatisch“, ließ sich nachvollziehbar mit Daten und anhand von Interaktionstests demonstrieren.

Die RCT mit Vandetanib beinhaltet einen direkten Vergleich mit Placebo. Die Kriterien hinsichtlich Population und Behandlung richten sich nach der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib (siehe Fachinformation (21)), wobei der Beschränkung auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung durch die vergleichende Betrachtung sowohl der Gesamtpopulation der Studie als auch der abgrenzbaren Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung als Näherung der Zulassungspopulation Genüge getan wird. Die Wahl der Kontrollgruppe erfolgte gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA am 29.09.2011 (1) und spiegelt zugleich die aktuelle medizinische Praxis wider, da neben der symptomatischen und palliativen Symptomkontrolle (*Best Supportive Care*) keine geeigneten Therapien im Indikationsgebiet zur Verfügung stehen. Die Placebo-Gruppe der Zulassungsstudie korrespondiert aufgrund der individuell erforderlichen symptomatischen Behandlung mit „*Best Supportive Care*“ in beiden Behandlungsarmen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Basierend auf einer adäquaten Randomisierung kann von einer Strukturgleichheit der zu vergleichenden Patientenkollektive ausgegangen werden. Die Verwendung von Placebo als Kontrollgruppe erlaubt ein verblindetes Studiendesign und einen identischen Behandlungsprozess der beiden Gruppen. Sie ist somit die Basis für die Vermeidung systematischer Verzerrungen und insofern die Voraussetzung für valide Resultate. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist demzufolge als „niedrig“ zu bewerten (Abschnitt 4.3.1.2.2); des Weiteren finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Vandetanib gegenüber Placebo in beiden betrachteten Populationen basierend auf dem direkten Vergleich dargelegt und damit die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden untermauert.

Die in der Studie untersuchten Endpunkte sind etabliert und patientenrelevant. „Gesamtüberleben“ (OS) zählt aufgrund seiner absolut eindeutigen Erhebung und klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten und damit validen Endpunkten. Durch den Umstand, dass die Ergebnisse der Gesamtüberlebensrate durch die geringe Zahl an beobachteten Todesfällen zum *Cut-off* sowie das *Cross-Over* verzerrt sein könnten, wurde, wie bereits an anderer Stelle im Dossier diskutiert, auf eine weitere Darstellung verzichtet.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist nach Ansicht von AstraZeneca vor dem Hintergrund einer Erkrankung mit fortgeschrittenem MTC ein patientenrelevanter Endpunkt, der sich direkt in das Hinauszögern zunehmender progressionsbedingter Morbidität überträgt, den Patienten über die Wirksamkeit der Therapie informiert und ein Frühindikator für den patientenrelevanten Endpunkt „Schmerz“ ist. Als primärer Endpunkt in der RCT präspezifiziert, wurde PFS durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren nach RECIST v1.0 (standardisiertes Kriterium) erhoben. Die objektive Ansprechrate (ORR) misst die Verringerung der Tumorlast und umfasst sowohl komplettes (CR) als auch partielles Ansprechen (PR). Die Kriterien für CR oder PR entsprechen den RECIST Kriterien und basieren auf standardisierten reproduzierbaren bildgebenden Verfahren. Die Validität der Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „objektive Ansprechrate“ ist somit gegeben.

Ebenfalls stellt das biochemische Ansprechen einen Endpunkt dar, der als Surrogat für die krankheitsbedingten Symptome die Ergebnisse zu PFS und ORR auf wertvolle Weise ergänzt, da die Bewertung des CTN/CEA Status auf harten und objektiv messbaren Kriterien (Laborwerten; in der ausgewerteten Studie durch ein zentrales Labor durchgeführt) beruht.

Als Instrument zur Erhebung einer Veränderung der Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) unter Studienmedikation im Vergleich zu *Baseline* wurde in der Studie der BPI-SF (*Brief Pain Inventory (Short Form)*)-Fragebogen eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen. Der BPI-SF wurde 1983 von Daut und Mitarbeitern entwickelt und dient zur Messung des Schmerzes und der Schmerzfolgen. Sensorische Schmerzkomponenten und schmerzbedingte Beeinträchtigung bilden den Schwerpunkt des Fragebogens. Am häufigsten im angloamerikanischen Raum eingesetzt, wurde der BPI-SF von Radbruch und Mitarbeitern 1999 in die deutsche Sprache übersetzt und validiert (46). Er wird von der *European Association for Palliative Care* als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen, kann aber auch für andere schmerzbehaftete Erkrankungen verwendet werden (47).

Der *Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale* (FACT-G) Fragebogen ist ein etabliertes, weltweit eingesetztes patientenbasiertes, valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ermöglicht Rückschlüsse über den Krankheitsverlauf. (53, 54)

Die Meldung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der RCT mit Vandetanib gemäß den Standards der *Good Clinical Practice* (GCP).

Im Hinblick auf Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Vandetanib anhand der doppel-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie hohe Validität und Aussagekraft.

Damit ist der der Nutzenbewertung zugrundeliegende Nachweis geeignet, um im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abzuleiten.

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. 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.

Statistisch signifikanter Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Best Supportive Care bezüglich PFS, ORR, biochemischem Ansprechen und TWP

Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten Studie D4200C00058 konnte in beiden betrachteten Populationen, sowohl in der Gesamtpopulation der Studie als auch in der post-hoc untersuchten Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung, für die patientenrelevanten morbiditätsbezogenen Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)“, „Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)“ und „Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain, TWP)“ sowie auch für den bezüglich Progression und Morbidität aussagekräftigen Surrogatparameter „biochemisches Ansprechen (CTN; CEA)“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe, welche ansonsten als aktive Therapie nur Best Supportive Care (BSC) erhielt, gezeigt werden.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in Anlehnung an die durch das IQWiG operationalisierten Kriterien der AM-NutzenV (60) bestimmt:

Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vandetanib vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Vandetanib vs. Placebo (BSC) Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Aufgrund geringer Anzahl an Todesfällen und der potenziellen Verzerrung durch das Cross-Over nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (HR: 0,89 [0,28;2,85])	Zusatznutzen nicht belegbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	<p>Gesamtpopulation: HR: 0,46 [0,31;0,69] Verlängerung der medianen PFS-Zeit um ca. 11 Monate (30,5 Monate vs. 19,3 Monate)</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: HR: 0,47 [0,29;0,77] Verlängerung der medianen PFS-Zeit um ca. 12 Monate (28 Monate vs. 16 Monate) <i>Wahrscheinlichkeit: Beleg</i></p>	<p>Zusatznutzen, Ableitung in Anlehnung an die Operationalisierung des IQWiG [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: erheblich • Teilpopulation: beträchtlich <p>Ableitung nach § 5 AM-NutzenV [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation: erheblich
Objektive Ansprechrate (ORR)	<p>Gesamtpopulation: OR: 5,48 [2,99;10,79] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,18 [0,09;0,33] RR: 0,63 [0,55;0,73]</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 4,00 [1,93;9,01] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,25 [0,11;0,52] RR: 0,67 [0,55;0,81] <i>Wahrscheinlichkeit: Beleg</i></p>	<p>Zusatznutzen, Ableitung in Anlehnung an die Operationalisierung des IQWiG [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: erheblich • Teilpopulation: erheblich <p>Ableitung nach § 5 AM-NutzenV [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation: erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Vandetanib vs. Placebo (BSC) Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Biochemisches Ansprechen (CTN)	<p>Gesamtpopulation: OR: 72,86 [26,22;303,2] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,01 [0,00;0,04] RR: 0,32 [0,26,0,39]</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 60,12 [17,68;378,0] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,02 [0,00;0,06] RR: 0,34 [0,26,0,43]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: <i>Beleg</i></p>	<p>Zusatznutzen, Ableitung in Anlehnung an die Operationalisierung des IQWiG [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: erheblich • Teilpopulation: erheblich <p>Ableitung nach § 5 AM-NutzenV [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation: erheblich
Biochemisches Ansprechen (CEA)	<p>Gesamtpopulation: OR: 52,03 [15,95;320,3] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,02 [0,00;0,08] RR: 0,49 [0,43;0,57]</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 103,34 [6,25;1707,88] Für Nicht-Ansprechen: OR: 0,01 [0,00;0,16]</p> <p>RR: 0,54 [0,46;0,64] Wahrscheinlichkeit: <i>Beleg</i></p>	<p>Zusatznutzen, Ableitung in Anlehnung an die Operationalisierung des IQWiG [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: erheblich • Teilpopulation: erheblich <p>Ableitung nach § 5 AM-NutzenV [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation: erheblich
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	<p>Gesamtpopulation: HR: 0,61 [0,43;0,87]</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: HR: 0,62 [0,39;0,99]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: <i>Beleg</i></p>	<p>Zusatznutzen, Ableitung in Anlehnung an die Operationalisierung des IQWiG [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation: beträchtlich • Teilpopulation: gering <p>Ableitung nach § 5 AM-NutzenV [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
HRQoL, gemessen anhand des FACT-G		Zusatznutzen nicht belegbar
Nebenwirkungen		

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Vandetanib vs. Placebo (BSC) Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<p>Gesamtpopulation: OR: 23,00 [2,87;184,16] RR: 1,10 [1,03;1,17] 99,6% vs. 90,9%</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 15,67 [0,80;308,48] RR: 1,05 [0,99;1,12] 100% vs. 94,9%</p> <p><i>Wahrscheinlichkeit: Beleg</i></p>	Größerer Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<p>Gesamtpopulation: OR: 2,94 [1,54;5,60] RR: 2,34 [1,36;4,03] 30,7% vs. 13,1%</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 2,28 [1,05;4,96] RR: 1,87 [1,01;3,48] 31,7% vs. 16,9%</p> <p><i>Wahrscheinlichkeit: Beleg</i></p>	Größerer Schaden
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	<p>Gesamtpopulation: OR: 4,41 [1,31;14,8] RR: 4,00 [1,25;12,85] 12,2% vs. 3,0%</p> <p>Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung: OR: 7,84 [1,01;60,82] RR: 7,02 [0,95;51,92] 11,9% vs. 1,7%</p> <p><i>Wahrscheinlichkeit: Beleg</i></p>	Größerer Schaden

^a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

^b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen einmal in Anlehnung an die durch das IQWiG [4] vorgeschlagene Operationalisierung (für beide betrachteten Populationen) und einmal (nur für die Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung) nach der Vorgabe von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV [5] unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung. Letztere Ableitung wird von AstraZeneca als die zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib relevante Größe angesehen (siehe nachfolgende Diskussion).

Gesamtüberleben (OS)

Aufgrund der geringen Ereignisraten zum Zeitpunkt des *Cut-off* und des möglichen Einflusses des *Cross-Over* - und einer damit möglicherweise vorliegenden Verzerrung der Ergebnisse - wurde die statistische Auswertung des Gesamtüberlebens nicht für die Nutzenbewertung

herangezogen. Eine erste Analyse der Gesamtüberlebensrate zeigte ein *Hazard Ratio* von 0,89 zugunsten von Vandetanib. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (KI: [0,28; 2,85], $p=0,713$). Da nicht zu erwarten steht, dass sich bei weiterer Reduktion des Patientenpools (durch Betrachtung einer Teilpopulation) etwas an diesem Befund ändern würde, wurde auf eine gesonderte Darstellung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung für diesen Endpunkt verzichtet.

Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (PFS)

Bezüglich des PFS wurde in der Vandetanib-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo beobachtet (HR: 0,46 95%-KI: [0,31;0,69], bezogen auf die Gesamtpopulation. Die entsprechenden Werte der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung lagen bei HR: 0,47, 95%-KI: [0,29;0,76]). Die Wahrscheinlichkeit des PFS (Kaplan-Meier Schätzer) war in der Vandetanib-Gruppe beider betrachteter Patientenpopulationen zu allen Zeitpunkten um ca. 20% höher: zu Monat 6 (91,4% versus 74,5% bzw. 89,4% versus 72,9%), Monat 12 (83,3% versus 62,7% bzw. 80,8% versus 57,1%) und zu Monat 24 (58,8% versus 41,7% bzw. 51,7% versus 36,0%). Das mediane PFS war in beiden Populationen zum Analyse-Cut-off in der Vandetanib-Gruppe noch nicht erreicht, wurde jedoch mithilfe der Anpassung eines Weibull-Modells auf 30,5 (28) Monate geschätzt und lag um ca. 11 (12) Monate höher als in der Vergleichsgruppe (19,3 bzw. 16 Monate). Angesichts des in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschriebenen niedrigen Verzerrungspotentials sowie der hohen Aussagekraft der Studie und der schwerwiegenden Auswirkungen eines Tumorprogresses, insbesondere im Hinblick auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten, ergibt sich für diesen patientenrelevanten Endpunkt der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens (siehe Tabelle 4-113). Zur generellen Diskussion der Höhe des Zusatznutzens und der Evidenzsicherheit siehe den zusammenfassenden Abschnitt im Anschluss an die einzelnen Endpunkte.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Objektives Ansprechen (*Objective Response Rate*, ORR), in Form einer partiellen Remission gemäß RECIST Kriterien, wurde von 45% der Patienten in der Vandetanib-Gruppe der Gesamtpopulation und von 44,4% der Vandetanib-Gruppe innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erreicht. Im Vergleich erreichten nur 13% bzw. 16,7% der Patienten unter BSC/Placebo diesen Punkt. Angesichts des statistisch signifikanten Ergebnisses und der Effektgröße (OR für Nicht-Ansprechen: 0,18, 95%-KI: [0,09;0,33] bzw. 0,25, 95%-KI: [0,11;0,52]) sowie der Aussagekraft des erbrachten Nachweises ergibt sich der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens (siehe Tabelle 4-113). Zur generellen Diskussion der Höhe des Zusatznutzens und der Evidenzsicherheit siehe den zusammenfassenden Abschnitt im Anschluss an die einzelnen Endpunkte.

Surrogatendpunkt: Biochemisches Ansprechen (CTN; CEA)

Das biochemische Ansprechen (Calcitonin (CTN); Carcinoembryonales Antigen (CEA)) zeigt sich in einer Spiegelreduzierung für 69,3% (67,5%) bzw. 51,5% (46,0%) der mit Vandetanib behandelten Patienten im Vergleich zu nur 3,0% (3,3%) bzw. 2,0% (0,0%) bei Behandlung gemäß BSC (OR für Ansprechen: 72,86, 95%-KI: [26,22;303,2] bzw. 52,03, 95%-KI: [15,95;320,3] in der Gesamtpopulation sowie 60,12, 95%-KI: [17,68;378,0] bzw. 103,34, 95%-KI: [6,25;1707,88] in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung / OR für Nicht-Ansprechen: 0,01, 95%-KI: [0,00;0,04] bzw. 0,02, 95%-KI: [0,00;0,08] in der Gesamtpopulation sowie 0,02, 95%-KI: [0,00;0,06] bzw. 0,01, 95%-KI: [0,00;0,16] in der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung). Angesichts des statistisch signifikanten Ergebnisses und der Größe des Effekts sowie der Aussagekraft des erbrachten Nachweises kann hieraus der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens abgeleitet werden, da das biochemische Ansprechen ein geeigneter Surrogatmarker für den klinischen Progress ebenso wie relevante Nebenwirkungen der Erkrankung (sekretorische Diarrhö, Flush) ist und damit als valider Marker für Morbidität zu gewertet werden kann (siehe Tabelle 4-113). Zur generellen Diskussion der Höhe des Zusatznutzens und der Evidenzsicherheit siehe den zusammenfassenden Abschnitt im Anschluss an die einzelnen Endpunkte.

Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)

Auch die Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain*, TWP), abgeleitet aus dem höchsten Schmerzwert der Schmerzfragebögen in Verbindung mit dem von den Patienten angegebenen Gebrauch von opiathaltigen Schmerzmitteln, war unter Vandetanib im Median bei Auswertung der Gesamtpopulation mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe (7,85 Monate gegenüber 3,25 Monate); bei gesonderter Betrachtung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung wuchs dieser Vorteil sogar auf mehr als das Dreifache (11,07 Monate gegenüber 3,42 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR: 0,61, 95%-KI: [0,43;0,87] bzw. 0,62 (95%-KI: [0,39;0,99])). 62,5% der mit Vandetanib behandelten Patienten in der Gesamtpopulation konnten ihren Verbrauch von opiathaltigen Schmerzmitteln senken; dies gelang nur 37,5% der Patienten auf Placebo, welche nur BSC erhielten. Angesichts des statistisch signifikanten Ergebnisses sowie der Aussagekraft des erbrachten Nachweises und unter Berücksichtigung der Schwere der Schmerzen kann hieraus der Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens abgeleitet werden (siehe Tabelle 4-113). Zur generellen Diskussion der Höhe des Zusatznutzens und der Evidenzsicherheit siehe den zusammenfassenden Abschnitt im Anschluss an die einzelnen Endpunkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)

Obwohl die Angaben der Patienten bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Hinblick auf ihre Gesundheit in den FACT-G Fragebögen in den beiden untersuchten Behandlungsgruppen Vandetanib und BSC keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt haben, ist doch davon auszugehen, dass allein schon das objektive Ansprechen der Behandlung in Verbindung mit einer Schmerzverminderung den Patienten in der palliativen Situation ein gewisses Maß an Zuversicht und Lebensmut geben. Bezüglich der

Lebensqualität läßt sich kein Zusatznutzen belegen (siehe Tabelle 4-113). Daten zur Lebensqualität waren nur exploratorisch analysiert worden und konnten nicht aussagekräftig interpretiert werden. Für die gesonderte Betrachtung der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung gilt die gleiche Aussage. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist für Vandetanib nicht belegt. Es ergab sich jedoch auch kein Anhaltspunkt für eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Vandetanib.

Unerwünschte Ereignisse

Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Vandetanib- bzw. Placebo-Gruppe betrug 99,6% bzw. 90,9% innerhalb der Gesamtpopulation und 100% bzw. 94,9% innerhalb der Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung. Das Ergebnis für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad CTCAE Grad 3 oder höher zeigte signifikant höhere Raten in der Vandetanib-Gruppe (CTCAE Grad 3 oder höher 55,4% vs. 24,2% bzw. 61,1% vs. 23,7%; SUE 30,7% vs. 13,1% bzw. 31,7% vs. 16,9%). Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen der Studienbehandlung führten (12,2% vs. 3,0%, OR: 4,41, 95%-KI: [1,31;14,8] bzw. 11,9%, 95%-KI: [1,01;60,82]), war unter Vandetanib im Vergleich zu Placebo größer. Für diese Endpunkte zeigte sich somit ein Beleg für einen größeren Schaden (siehe Tabelle 4-113) in beiden betrachteten Populationen. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen ließen sich durch medizinische Interventionen gut beherrschen. Das potenzielle Risiko einer QTc-Verlängerung sowie von Torsade de Pointes ist sowohl durch Warnhinweise in der Fachinformation, als auch durch Maßnahmen im Risk-Management-Plan für Vandetanib angemessen berücksichtigt worden (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.4.3). Die unter Vandetanib beobachtete Abbruchrate von etwa 12% in beiden betrachteten Populationen zeigt, dass die Nebenwirkungen für die Patienten vor dem Hintergrund ihrer Krankheitssituation insgesamt akzeptabel waren.

Zusammenfassend muss ein größerer Schaden durch Vandetanib somit als belegt gelten; sein Ausmaß kann in Betracht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse jedoch als eher zu vernachlässigen bezeichnet werden.

Erheblicher Zusatznutzen

Bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC handelt es sich um einen kleinen Teil der Betroffenen einer seltenen Erkrankung (*Orphan Indication*). Von den geschätzten 4000-5350 Schilddrüsenkarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2010 (61) haben nur

ungefähr 5-10% MTC (also 200 bis maximal 535 Patienten (62)), wovon sich grob geschätzt gut 32% in einem fortgeschrittenen Stadium gemäß Indikation von Vandetanib befinden (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.2.3).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption für fortgeschrittenes MTC verfügbar. Die Patienten leiden körperlich (z. B. Schmerzen, Durchfälle) und psychisch (z. B. Angst, Depression, Verlust an Selbstbestimmung); das mediane Gesamtüberleben beträgt nur noch 2 bis 3 Jahre. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten verstirbt letztendlich an MTC. Das langfristige Hinauszögern einer Tumorprogression mit Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle, da damit auch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome herausgezögert wird. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Tumor- und/oder CTN-bedingte Symptome (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1) manifestieren und spätestens bei Auftreten von Knochenmetastasen Schmerzen entstehen, deren Intensität selbst durch den Einsatz von Opiaten oft nur noch unzureichend begegnet werden kann, gibt es einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer Behandlungsoption. Eine solche Therapie sollte in der Lage sein, das Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleitsymptome hinauszuzögern, ein Tumoransprechen zu erreichen und sie sollte darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich sein.

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert zu diesem Zeitpunkt keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie.

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen und Guidelines der *European Society for Medical Oncology* (ESMO; (15)) und der *American Thyroid Association* (ATA; (16)) raten vom Einsatz zytotoxischer Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC aufgrund der unbefriedigenden Resultate ab. Als Erstlinientherapie empfehlen beide Fachgesellschaften stattdessen die Behandlung der Patienten mit TKI im Rahmen klinischer Studien; die aktuelle Leitlinie (Version 3.2011) des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zum Schilddrüsenkarzinom nennt bei MTC bereits explizit Vandetanib als in Betracht zu ziehende Option (17).

Die Therapie mit Vandetanib erfolgt durch die Einnahme einer Tablette täglich und ermöglicht dem Patienten somit ein weitgehend normales Leben, in dem wesentlich geringere Einschränkungen durch regelmäßige vielstündige Arzt- oder Klinikbesuche bestehen, wie dies z. B. bei einer Chemotherapie der Fall ist.

Vandetanib stellt eine medizinische Innovation dar. Es ist die erste wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. In der palliativen Situation weist die Therapie mit Vandetanib einen bedeutsamen Zusatznutzen für die Patienten auf, deren Morbidität durch das um mehr als 11 Monate verlängerte progressionsfreie Überleben, eine Verringerung der Tumorlast und eine Verbesserung der Schmerzsituation im Vergleich mit der derzeit einzig möglichen Behandlungsalternative, BSC, relevant reduziert wird. Dem

existentiellen Bedürfnis der betroffenen Patienten nach Verminderung und Verzögerung von Leid und Verlust an Selbstbestimmung kann somit künftig erheblich besser Rechnung getragen werden als bisher.

Dem gegenüber steht ein Beleg für einen größeren, nicht quantifizierbaren Schaden in Bezug auf SUE und Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die im Rahmen der RCT unter Vandetanib beobachteten unerwünschten Ereignisse erwiesen sich in der Regel jedoch als transient und durch eine geeignete medikamentöse Behandlung gut kontrollierbar. Das Risiko von QTc-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurde durch entsprechende Warnhinweise in der Fachinformation und Maßnahmen im Risk-Management-Plan adressiert.

Angesichts der Schwere der Erkrankung und des erheblichen *medical need* in der Zielpopulation ist der Zusatznutzen von Vandetanib auch nach Abwägung der Vorteile (erheblicher Zusatznutzen in fast jedem der betrachteten Endpunkte) und des Schadens in der Gesamtschau zum gegenwärtigen Zeitpunkt als erheblich einzustufen, da dem gegenüber zwar eine höhere als unter BSC gemessene Rate unerwünschter Ereignisse steht, es aber nicht angemessen erscheint, in der Gesamtschau den aufgezeigten positiven Nutzen deshalb abzuwerten:

1. Auch aus klinisch-therapeutischer Sicht dürfte unter allen direkt gemessenen Endpunkten die mindestens 11-monatige Verlängerung des für diese unheilbaren Patienten hochrelevanten Endpunktes PFS von vorrangigem Wert sein und
2. waren die unerwünschten Ereignisse unter Vandetanib in der Regel hinreichend gut beherrschbar und nur 12% der Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse der pivotalen Studie waren erst 15% der Patienten verstorben. Eine abschließende Bewertung kann erst nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von den eingetroffenen Ereignissen durchgeführt werden.

Zudem basieren die Feststellungen der Zulassungsbehörde hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vandetanib – welchen gemäß AM-NutzenV diese Nutzenbewertung nicht widersprechen darf – auf einem Vergleich mit BSC. Folglich muss Vandetanib allein schon auf dieser Grundlage ein Zusatznutzen bescheinigt werden, weil gemäß Fachinformation ein unterschiedliches Nutzensausmaß bei verschiedenen Subgruppen (differenziert anhand des RET-Status) zwar als denkbar angesehen werden kann, dies andererseits aber nicht zum Ausschluss derjenigen Subgruppen mit möglicherweise geringerem Nutzen von der Zulassung geführt hat.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Vandetanib durch das IQWiG anhand der ursprünglichen Version des vorliegenden Dossiers kam das Institut zu der Einschätzung, dass der Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver **und** symptomatischer Erkrankung – entgegen der Interpretation von AstraZeneca – durch ausschließliche Betrachtung der gesamten Patientenpopulation der Zulassungsstudie nicht ausreichend

Rechnung getragen sei, dass das Dossier somit unvollständig und ein Zusatznutzen nicht belegt sei [1]. Um dieser Einschätzung entgegenzuwirken, wurde im vorliegenden Addendum das ursprüngliche Modul 4 A des Dossiers um sämtliche verfügbaren Daten und durchführbaren Analysen zu der durch das IQWiG als Näherung für die Zielpopulation akzeptierten Teilpopulation der Studie mit symptomatischer **und** progressiver Erkrankung ergänzt und diese den ursprünglichen Ergebnissen zur Gesamtpopulation vergleichend gegenüber gestellt. Wie aus den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten und in Tabelle 4-113 zusammengefassten Resultaten deutlich wird, ändert sich an der ursprünglich anhand der Gesamtpopulation vorgenommenen Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber Placebo durch die gesonderte Betrachtung der beschriebenen Teilpopulation nichts: Alle Effekte sind im Vergleich der beiden Populationen gleichgerichtet und im Falle der Endpunkte zur Wirksamkeit signifikant zugunsten von Vandetanib. Die Signifikanz bleibt trotz des erheblichen Verlustes an statistischer *Power*, bedingt durch die im Vergleich zur Gesamtpopulation um 44% reduzierte Patientenzahl in der Teilpopulation, für alle Ergebnisse erhalten; die jeweiligen Konfidenzintervalle werden zwar notgedrungen breiter, bleiben jedoch innerhalb der Signifikanzgrenzen. Die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation wird auch durch die in Tabelle 4-80 dargestellten Interaktionstests bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor [4] einen Vorschlag zur Operationalisierung des Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses [6] anhand von Schwellenwerten, die sich an der Obergrenze der jeweiligen Konfidenzintervalle für den betrachteten Endpunkt orientieren, vorgelegt. Dieser Vorschlag hat sich im Laufe der weiteren seitdem durchgeführten Bewertungsverfahren jedoch nicht als Standard durchgesetzt. In die Methodik des Instituts für die vorliegende Quantifizierung des Zusatznutzens fließen nur die statistischen Größen „Effektschätzer“ und „Konfidenzintervall“ ein, die Relevanz und der Schweregrad der Erkrankung für die Zielpopulation werden jedoch nicht hinreichend betrachtet. Dieser Aspekt spielt jedoch gerade im Fall der äußerst seltenen Erkrankung MTC bei dieser Schwere der Erkrankung und des dringenden therapeutischen Handlungsbedarfs für die Teilpopulation eine große Rolle. Insbesondere die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fordert verbindlich ein, dass das Ausmaß des Zusatznutzens „unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu quantifizieren ist [5]. Gemessen an dieser Vorgabe sieht AstraZeneca für alle betrachteten Endpunkte angesichts der eindeutigen und statistisch signifikanten Resultate die Anforderungen für einen **erheblichen** Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber *Best Supportive Care* als erfüllt an. Aus den gleichen Gründen (die Zulassungsstudie zu Vandetanib ist die derzeit mit Abstand größte RCT, die jemals auf dem Gebiet des fortgeschrittenen MTC durchgeführt wurde) betrachten wir die Evidenzsicherheit für diese Einschätzung trotz der Vorlage nur einer Studie als **Beleg**.

Unter Berücksichtigung obiger Erwägungen und in Anbetracht der zusätzlichen Tatsache, dass es sich bei Vandetanib um die erste zugelassene zielgerichtete Behandlung für die betreffende MTC-Teilpopulation mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung handelt

(„Solista“), beansprucht AstraZeneca für dieses Arzneimittel für die gesamte Zielpopulation einen **erheblichen** Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

AstraZeneca stellt an dieser Stelle zur Diskussion, ob die Vorgaben der AM-NutzenV bzw. diejenigen der G-BA VerFO zur Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes eine Einstufung des Zusatznutzens als ‚erheblich‘ für neue Arzneimittel, welche –wie Caprelsa- als Erste zur gezielten Behandlung einer nicht mehr heilbaren, fortschreitenden Erkrankung zugelassen werden, grundsätzlich überhaupt erlauben oder ob hier nicht ggf. die Gefahr einer systematischen Benachteiligung solcher Arzneimittel vorliegt:

- Erstens ist bei Patienten im Palliativstadium einer Krebserkrankung keine Heilung mehr zu erwarten; stattdessen besteht das Ziel darin, die Lebensqualität und die Selbstbestimmung dieser schwerkranken Menschen zu erhalten, zu fördern und zu verbessern. Im besten Fall wird sich –wie im Falle Vandetanib- der fortschreitende Verlauf der Erkrankung für eine begrenzte zusätzliche Zeitspanne aufhalten lassen.
- Zweitens dürfte für ein solches Arzneimittel auch kaum jemals eine nachhaltige große Verbesserung nachweisbar sein, wenn der G-BA –wie aus der zusammenfassenden Dokumentation zum Ticagrelor-Beschluss vom 15.12.2011 hervorzugehen scheint- mit dem Kriterium der Nachhaltigkeit grundsätzlich den Anspruch an langfristige symptomfreie Zeiträume von mehreren Jahren verbindet. Die Patienten aus der Zielpopulation von Vandetanib haben nach derzeitigem Kenntnisstand eine mediane Restlebenserwartung von insgesamt nur noch 2 bis 3 Jahren; vor diesem Hintergrund müssen eine PFS-Verlängerung um mindestens 11 Monate und eine Verlängerung der Zeitdauer bis zur Schmerzprogression um ca. 5 Monate aus Sicht der Patienten und der sie behandelnden Ärzte als bereits sehr nachhaltig erscheinen.

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 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium	erheblich

Laut Text der Zulassung vom 17.02.2012 sollte bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung mit Vandetanib ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden. Dennoch lässt sich nach Auswertung der Ergebnisse zum PFS aus Studie 58 mittels einer nach RET-Mutationsstatus aufgeschlüsselten Subgruppenanalyse die Überlegenheit von Vandetanib gegenüber der Placebo-Gruppe (BSC) auch in der Patientengruppe mit unbekanntem RET-Mutationsstatus statistisch signifikant belegen, und zwar in einem Ausmaß, das tatsächlich leicht unterhalb der Gruppe mit positivem RET-Mutationsstatus liegt, jedoch immer noch hoch genug ist, um die Anforderungen für eine Klassifizierung als erheblicher Zusatznutzen zu erfüllen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Der Zusatznutzen speziell der Patientengruppe mit RET-negativem Status lässt sich mittels der in Studie 58 gewonnenen Daten aufgrund der geringen Zahl dieser Patienten nicht statistisch signifikant bewerten. Aufgrund des Wirkprofils von Vandetanib gegen weitere in die Entstehung solider Tumore sehr häufig ursächlich involvierte Tyrosinkinase (VEGFR-1, -2 und -3 sowie EGFR; vgl. die Ausführungen in Modul 2) besteht jedoch berechtigter Grund zur Annahme, dass auch diese Patienten von Vandetanib profitieren. Um diese Fragestellung zu beantworten, wird AstraZeneca eine offene Studie initiieren, die auf einem mit der EMA abgestimmten und genehmigten Protokoll basiert. In dieser Studie sollen RET-negative und RET-positive Patienten verglichen werden, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden. Diese Studie ist essentieller Bestandteil der Auflagen, die aufgrund der Zulassung des Arzneimittels unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (63) von der EMA für Vandetanib festgelegt wurden (22) und wird ungefähr 60% der Patienten umfassen, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.4.4).

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

nicht anwendbar

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Über die Informationen aus RCT (Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3) hinausgehend werden im Abschnitt 4.3.2.3 unterstützende Informationen aus zwei nicht randomisierten Studien herangezogen. Diese Studien sind gemäß der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht geeignet, die Fragestellung gemäß 4.2.1 zu beantworten. Sie wurden dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 sowie ebenfalls in Anhang 4-F dargestellt, um die Evidenz zu Vandetanib im MTC zu vervollständigen. Auch die in diesen Studien erhobenen Endpunkte wurden der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Ihre Resultate wurden allerdings **nicht** für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Vandetanib berücksichtigt. Aus diesem Grund werden in den Bewertungsbögen zu Studie D4200C00008 (Tabelle 4-125) und Studie D4200C00068 (Tabelle 4-126) patientenrelevante Endpunkte im Sinne von Tabelle 4-2 (siehe oben) nur erfasst, insoweit sie in diesen Studien auch erhoben wurden.

Die Studien wurden in der Registersuche zu Vandetanib als weitere Studien im Indikationsgebiet identifiziert. Beide Studien sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers und waren Teil des Zulassungsdossier an die europäische Zulassungsbehörde.

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.

Alle Daten zu den in diesem Dossier für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC herangezogenen Endpunkten lagen vor.

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 verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nach Auffassung von AstraZeneca sind die betrachteten Endpunkte PFS, ORR, TWP und HRQoL in dieser Indikation patientenrelevant und werden entsprechend in den Abschnitten 4.1 bis 4.4 beschrieben, obgleich AstraZeneca die Einschätzungen des IQWiG aus vorausgegangenen Bewertungen bekannt sind. Der Endpunkt „Biochemisches Ansprechen“

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.

als prognostischer Marker für die Progression wird als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt krankheitsbedingte Symptome (Morbidität) herangezogen. Das biochemische Ansprechen, gemessen an den Serumspiegeln von CTN und CEA, stellt gerade im Falle des MTC gut geeignete Marker für den klinischen Endpunkt Progression zur Verfügung. Die MTC-Zellen sezernieren Calcitonin (CTN) und Carcinoembryonales Antigen (CEA). Hohe Blutkonzentrationen an CTN gehen mit einem Fortschreiten der Erkrankung sowie mit Durchfall und *Flush*-Syndrom einher. Die Durchfälle können bei Patienten mit CTN-Konzentrationen über 30.000 pg/ml besonders schwerwiegende Ausmaße annehmen und regelmäßige ärztliche Intervention erfordern, was die Lebensqualität für die Patienten drastisch reduziert. Eine Senkung des CTN-Spiegels ist also im unmittelbaren Interesse der Patienten, da sie erst durch eine Verminderung der Durchfälle ihre Mobilität wieder uneingeschränkt genießen können. In der klinischen Praxis wird die Messung des CTN-Spiegels routinemäßig zur Verfolgung der Krankheitsprogression angewandt, da dieser Parameter direkt mit der Belastung des Organismus durch den Tumor verknüpft ist (64). Auch CEA ist für diesen Tumor ein geeigneter Marker; erhöhte Plasmakonzentrationen dieses Parameters deuten auf fortschreitende Erkrankung und die Bildung von Metastasen hin (65).

Eine formelle Validierung dieses Surrogatparameters wurde bislang im Bereich des MTC – und unseres Wissens auch in anderen onkologischen Indikationen – noch nicht durchgeführt. Dennoch werden die im Rahmen der Zulassungsstudie von Vandetanib für das biochemische Ansprechen erhaltenen Resultate zur Unterstützung der Ergebnisse zu PFS und ORR im vorliegenden Dossier mit aufgeführt und bewertet, um alle verfügbaren Informationen zur Wirksamkeit von Vandetanib, ob aus validierten Endpunkten oder nicht, zumindest dargestellt zu haben.

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 Datenquellen auf.

Alle identifizierten Studien (Abschnitt 4.3.1.1) mit Vandetanib wurden in die Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo einbezogen.

Die Charakteristika und die Ergebnisse der RCT D4200C00058 wurden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 beschrieben.

Als weitere Untersuchungen wurden die Ergebnisse der Studien D4200C00008 und D4200C00068 einbezogen, um die Evidenz zu Vandetanib zu vervollständigen. Die Charakteristika und die Ergebnisse dieser nicht-randomisierten, offenen Studien wurden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Tabelle 4-116: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
D4200C00058	An International, Phase III*, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA™) Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	(50), (19)
D4200C00008	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	(56), (66)
D4200C00068	An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma	(57), (67)

*in clinicaltrials.gov Fehler in der Auszeichnung, in Studienprotokoll steht Phase III

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-
 einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein
 gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- (2) VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009, ABl. L 18 2009.
- (3) European Medicines Agency, EUROPEAN MEDICINES AGENCY DECISION of 3 November 2008 on the application for agreement of a Paediatric Investigation Plan for vandetanib, EMEA-000052-PIP01-07 in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended. European Medicines Agency, 2008 Contract No.: EMEA/562638/2008 P/94/2008.
- (4) Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation - vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. European Medicines Agency (EMA), 2010 Contract No.: EMA/COMP/20891/2006 Rev.1.
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2011.
- (6) Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002;62(24):7284-90. Epub 2002/12/25.

- (7) Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem.* 2006;281(44):33577-87. Epub 2006/08/25.
- (8) Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien; W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
- (9) Cerrato A, De Falco V, Santoro M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of molecular endocrinology.* 2009;43(4):143-55. Epub 2009/04/23.
- (10) Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist.* 2008;13(5):539-47. Epub 2008/06/03.
- (11) Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):265-73. Epub 1998/05/14.
- (12) Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107(9):2134-42. Epub 2006/10/05.
- (13) Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. [Causes of death in patients suffering from medullary thyroid carcinoma: report of 119 cases] - English Abstract. *Presse Med.* 1996;25(37):1819-22. Epub 1996/11/30. Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer Médullaire de la thyroïde. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine.
- (14) Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56(9):2167-70. Epub 1996/05/01.
- (15) Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v214-9. Epub 2010/06/29.
- (16) Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612. Epub 2009/05/28.
- (17) Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid Carcinoma. *NCCN Guidelines(TM).* 2011;Version 3.2011:1-87.
- (18) Salzwimmer M. Best Supportive Care bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(9-10):278-82. Epub 2008/06/19.
- (19) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- (20) Ziegler A, König IR. Leitlinien für Forschungsberichte: Deutschsprachige Übersetzungen von CONSORT 2010, PRISMA und STARD. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(8):357-8. Epub 2011/02/19.
- (21) AstraZeneca GmbH. Fach- und Gebrauchsinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten. 2012.
- (22) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa. London: European Medicines Agency, 2011.

- (23) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. In: IQWiG, Hrsg. Köln: IQWiG; 2011.
- (24) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Package for Application Number 022405Orig1s000. In: Department of Health and Human Services, Hrsg. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011.
- (25) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
- (26) Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
- (27) Bureau of Metabolism Oncology and Reproductive Science (BMORS), Oncology Division. The use of progression-free survival as the efficacy endpoint for approval of targeted and chemotherapeutic agents for advanced cancer. Health Canada, Issues Analysis Summary. 2007.
- (28) McCain jr. JA. The Ongoing Evolution of Endpoints in Oncology. *Managed Care* [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 11.10.2011]; May, 2010(Supplement). Verfügbar unter: <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/medimedia/oncologyendpoints/index.php?startid=Cover1>.
- (29) Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009;20(3):460-4. Epub 2008/12/20.
- (30) Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol*. 2010;21(1):7-12. Epub 2009/11/11.
- (31) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010.
- (32) Ehninger G, Folprecht G, Arnold A. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2010.
- (33) Haerting J, Victor A, Hauschke D. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" (Version 1.0, Stand: 31.01.2011). In: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie (gmds) e. V., Hrsg. Köln: gmds; 2011.
- (34) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: European Medicines Agency, 2011.
- (35) Häuser W. Pharmakotherapie in der Psychoonkologie. *Onkologische Welt*. 2010;32-4.
- (36) Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". Berlin: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.; 2010.
- (37) 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.

- (38) 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.
- (39) Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(23):1642-9. Epub 2009/11/12.
- (40) Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist*. 2010;15(5):492-5. Epub 2010/05/22.
- (41) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
- (42) Mayfield E. Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard? *NCI Cancer Bulletin*. 2008.
- (43) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS FOR USING PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) AS PRIMARY ENDPOINT IN CONFIRMATORY TRIALS FOR REGISTRATION - APPENDIX I TO THE GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN. London: European Medicines Agency, 2008.
- (44) Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.
- (45) Gastineau T. FDA Guidance Document Focuses on Cancer Trial Endpoints. *Applied Clinical Trials Online* [Internet]. 2006 [Zugriffsdatum: 01.12.2011]. Verfügbar unter: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324334>.
- (46) Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180-7. Epub 1999/10/12.
- (47) Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210. Epub 1983/10/01.
- (48) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9. Epub 1993/03/01.
- (49) Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R, Stolz W, Volkenandt M, Holzel D, et al. Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2010;21(12):2428-35. Epub 2010/05/25.
- (50) An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 13.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761>.
- (51) Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011. Epub 2011/10/26.

- (52) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Vandetanib (ZD6474) for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). Clinical Overview. 2010.
- (53) FACIT.org. FACT-G Quality of Life Questionnaire (Version 4) - German. Elmhurst, IL, USA: FACIT.org; 2006.
- (54) FACIT.org. FACT-G Scoring Guidelines (Version 4). Elmhurst, IL, USA: FACIT.org; 2007.
- (55) FACIT.org. FACIT Administration and Scoring Guidelines - Scoring the FACT-G. Elmhurst, IL, USA: FACIT.org; 2010.
- (56) Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098345>.
- (57) A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358956>.
- (58) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. London: European Medicines Agency, 2001.
- (59) Clarke JT. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. CMAJ. 2006;174(2):189-90. Epub 2006/01/18.
- (60) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anhang A: Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene. Köln: 2011.
- (61) Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005/2006. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010.
- (62) Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna - Schilddrüsenkarzinome. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2008;133(43):2215-28.
- (63) VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004.
- (64) Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Lebouilleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):239-46. Epub 2008/01/31.
- (65) Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6077-84. Epub 2005/08/11.
- (66) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An Open-Label, Two-Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. D4200C00008 Clinical Study Report. 2009.
- (67) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. D4200C00068 Clinical Study Report. 2008.

4.8 Referenzliste Addendum

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2012.
- [2] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - Post-hoc Analysis of the Patient Populations within and without the Indication "Symptomatic and Progressive Disease", Post-hoc Analyses D4200C00058. 2012.
- [3] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa. London: European Medicines Agency, 2011.
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anhang A: Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene. Köln: 2011.
- [5] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2011.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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 meglitimid* 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 middm 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

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 erläutert, war eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich.

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.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 0 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Bewertung berücksichtigt worden sind, wurde am 05. Januar 2012 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Es wurde gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung eine Studienregistersuche in den Datenbanken *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt.

Alle in den einzelnen Studienregistern identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.1 prädefinierten Kriterien selektiert, um für die Zusatznutzenbewertung von Vandetanib relevante Studien zu selektieren. Relevante Studien sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert und wurden für den der Bewertung von Vandetanib zugrundeliegenden Studienpool aufgenommen.

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. Januar 2012
Suchstrategie	metastatic medullary thyroid cancer OR medullary thyroid cancer OR thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasm OR thyroid nodule OR thyroid disease [condition] AND vandetanib OR ZD 6474 OR ZD6474 OR ZD-6474 OR zactima OR caprelsa [intervention]
Treffer	12

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten zwölf Studien identifiziert werden (Tabelle 4-117).

Tabelle 4-117 (Anhang): Im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* identifizierte Studien

<i>Recruitment status</i>	<i>Main ID</i>	<i>Public Title</i>	<i>Date of Registration</i>
<i>Not yet recruiting</i>	NCT01496313	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	27.12.2011
<i>Recruiting</i>	ISRCTN68146831	Vandetanib in non-cisplatin fit patients with urothelial cancers	20.07.2009
<i>Recruiting</i>	NCT00923247	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade(Registered Trademark)), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroi...	17.06.2009
<i>Recruiting</i>	NCT00811369	Trial to Evaluate the Therapeutic Benefit of Fulvestrant in Combination With ZACTIMA in Postmenopausal Women With Bone Predominant, Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer	15.12.2008
<i>Not recruiting</i>	NCT00537095	Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer	27.09.2007
<i>Not recruiting</i>	NCT00507091	Phase I Irinotecan, 5-Fluorouracil and Leucovorin Combination	10.07.2007
<i>Not recruiting</i>	NCT00498797	E3-Hormone Refractory Prostrate Cancer Taxotere Combination	09.07.2007
<i>Not recruiting</i>	NCT00496665	ZD6474 (Zactima) and Metronomic Chemotherapy in Advanced Breast Cancer	03.07.2007
<i>Not recruiting</i>	NCT00410761	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer	06.12.2006
<i>Not recruiting</i>	NCT00358956	A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	28.07.2006
<i>Not recruiting</i>	NCT00098345	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer	07.12.2004
<i>Not recruiting</i>	NCT00047840	This Study is to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer.	18.10.2002

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov>
Datum der Suche 05. Januar 2012
Suchstrategie metastatic medullary thyroid cancer OR medullary thyroid cancer OR thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasm OR thyroid nodule OR thyroid disease [condition] AND vandetanib OR ZD 6474 OR ZD6474 OR ZD-6474 OR zactima [intervention]
Treffer 9

In der Datenbank clinicaltrials.gov konnten neun Studien identifiziert werden (Tabelle 4-118).

Tabelle 4-118 (Anhang): In clinicaltrials.gov identifizierte Studien

Status	Studie
<i>Active, not recruiting</i>	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer Condition: Thyroid Cancer Intervention: Drug: ZD6474 (Vandetanib) NCT ID: NCT00410761 Other IDs: D4200C00058
<i>Active, not recruiting</i>	A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer Condition: Thyroid Cancer Intervention: Drug: ZD6474 (vandetanib) NCT ID: NCT00358956 Other IDs: D4200C00068
<i>Not yet recruiting</i>	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer Condition: Thyroid Cancer Intervention: Drug: 300mg vandetanib; Drug: 150mg vandetanib NCT ID: NCT01496313 Other IDs: D4200C00097, 2011-004701-24
<i>Active, not recruiting Has Results</i>	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer Condition: Thyroid Cancer Intervention: Drug: ZD6474 (vandetanib) NCT ID: NCT00098345 Other IDs: D4200C00008
<i>Recruiting</i>	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment

Status	Studie
	<p>Conditions: Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer; Medullary Thyroid Cancer</p> <p>Intervention: Behavioral: Patient outreach</p> <p>NCT ID: NCT01298323</p> <p>Other IDs: D4200C00088, 2010-023428-26</p>
<i>Active, not recruiting Has Results</i>	<p>Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer</p> <p>Condition: Thyroid Neoplasms</p> <p>Interventions: Drug: Vandetanib; Other: Placebo</p> <p>NCT ID: NCT00537095</p> <p>Other IDs: D4200C00079</p>
<i>Recruiting</i>	<p>A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade(Registered Trademark)), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC)</p> <p>Conditions: Breast Cancer; Colon Cancer; Prostate Cancer; Lung Cancer; Adrenal Cancer; Renal Cancer; Gastric Cancer; Ovarian Cancer; Cervical Cancer; Thyroid Cancer; Sarcoma</p> <p>Interventions: Drug: VELCADE, PS-341 (Bortezomib, NSC #681239); Drug: ZACTIMA (Vandetanib) (ZD6474)</p> <p>NCT ID: NCT00923247</p> <p>Other IDs: 090089, 09-C-0089</p>
<i>Recruiting</i>	<p>Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer</p> <p>Conditions: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A; Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B</p> <p>Intervention: Drug: ZACTIMA (Vandetanib)</p> <p>NCT ID: NCT00514046</p> <p>Other IDs: 070189, 07-C-0189</p>
<i>Withdrawn</i>	<p>Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors</p> <p>Conditions: Breast Cancer; Head and Neck Cancer; Lung Cancer; Prostate Cancer; Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific</p> <p>Interventions: Drug: docetaxel; Drug: vandetanib; Genetic: proteomic profiling; Other: laboratory biomarker analysis; Other: pharmacological study</p> <p>NCT ID: NCT00937417</p> <p>Other IDs: CDR0000647578, SWOG-S0716</p>

Studienregister clinicalstudyresults.org
Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org>
Datum der Suche 30. August 2011
Suchstrategie Thyroid disease [studied indication or disease] AND not yet determined for new product OR not marketed [drug name]

Treffer 0

Zusätzlich wurde nach Studien in der Datenbank clinicalstudyresults.org gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine spezifische Auswahl zum zu bewertenden Arzneimittel getroffen werden. Durch die Suche nach Studien in der Indikation „thyroid disease“ mit der Auswahl Drug Name „not marketed“ oder „not yet determined for new product“ konnten keine Studien identifiziert werden.

Eine Aktualisierung der Suche in diesem Register zu einem späteren Zeitpunkt (Januar 2012) erwies sich aufgrund dauerhafter Nicht-Erreichbarkeit des Internetauftritts als nicht durchführbar.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit
Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des
Ausschlussgrunds auf.*

Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-D Liste der abgebrochenen Studien

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche war nicht erforderlich, da die Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib weniger als 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossier-Einreichung erteilt wurde.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
 b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
 c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse

Der in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierte Studienpool enthält nur eine Studie; diese wurde nicht abgebrochen.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D4200C00058	ja	ja	nein	ja (19)	ja (50) (NCT00410761)	ja (51)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: 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 4-121 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 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00058

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib versus Placebo
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebo-kontrolliert; Zuteilungsverhältnis 2:1; Randomisierung wurde nach Standort in 3-er-Blöcken stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	331 randomisierte Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung • Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter • Vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Nachweis musste in der Patientenakte bereitgestellt sein. • Lebenserwartung von 12 Wochen oder länger (<i>Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen</i>) • WHO PS 0-2 (<i>Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen</i>) • Fähigkeit, die Studienmedikation zu schlucken • Vorhandensein eines messbaren Tumors (nach vorab spezifizierten Kriterien) definiert (a) durch eine Einzelläsion, die ≥ 2cm misst oder (b), durch folgende Kriterien bei mehreren Läsionen:

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Technik mit ≤ 5 mm- Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 2 cm (keine Zielläsionen, die < 1 cm messen und keine Lymphknoten, die $< 1,5$ cm messen) ODER</p> <p>Eine Technik mit > 5 mm Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 4 cm (keine Zielläsion, die < 2 cm misst)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcitonin (CTN, <i>Calcitonin</i>) ≥ 500 pg/mL (gebräuchliche Einheit) oder $\geq 146,3$ pmol/l (internationale Standardeinheit) • Alle Patienten (mit Ausnahme von denjenigen mit hereditärem MTC die eine nachgewiesene Keimbahn-RET-Mutation hatten) mussten eine passend gelagerte Tumor-Sammelprobe einreichen. Falls diese Probe nicht früher als 2 Wochen vor der Randomisierung verfügbar war, wurde eine frische Tumorprobe entnommen. Die Tumorprobe musste von der Forschungseinrichtung eingeholt werden und vor der Randomisierung zu ihrem Bestimmungsort gebracht werden • Negativer Schwangerschaftstest für weibliche gebärfähige Patienten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis behandelt und seit 10 Tagen stabil ohne Steroidbehandlung (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand aufgrund des potenziell erhöhten Risikos intrakranieller Hämorrhagie bei Patienten mit unbehandelten oder instabilen Hirnmetastasen, die mit VEGF- Inhibitoren behandelt wurden, Anwendung. Außerdem wurden so Patienten ausgeschlossen, die möglicherweise unfähig gewesen wären, in die Studienbewertungen und -prozeduren einzuwilligen</i>) • Jegliche Begleitmedikationen, die das Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)(QTc) beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion auslösen können (mit Ausnahme von Somatostatin oder Somatostatin Analogon)

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und/oder alle verbotenen Medikationen, die in dem revidierten Studienprotokoll (CSP, <i>Clinical Study Protocol</i>), Appendix F (siehe Anhang 12.1.1., Studienbericht), referenziert werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedeutende Operation innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um das potenzielle Risiko der Wundheilungstoxizität für Patienten zu reduzieren</i>) • Die letzte Dosis der vorhergehenden Chemotherapie wurde weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung erhalten (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziellen Risikos für überschneidende Toxizität und potenzielle Schwierigkeit der Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib. Um den Effekt von früherer palliativer Strahlentherapie auf Bewertungskriterien zum Ansprechen bei soliden Tumoren (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) zu minimieren, wurden Läsionen, die weniger als 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, davon ausgeschlossen, als Zielläsionen gewählt zu werden. Diese Läsionen konnten nur als Nicht-Zielläsionen gewählt werden. Des Weiteren wurden Läsionen, die mindestens 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, nicht als Zielläsionen gewählt, es sei denn keine anderen passenden Läsionen waren verfügbar.</i>) • Strahlentherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung (mit der Ausnahme von palliativer Strahlentherapie) (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um ein potenzielles Risiko von überschneidender Toxizität durch Strahlentherapie zu reduzieren</i>) • Serum Bilirubin >1,5 x Obergrenze des Referenzbereichs (ULRR, <i>Upper Limit of Reference Range</i>) (<i>Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium</i>) • Kreatinin-Clearance <30 mL/min

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(bestimmt durch die Cockcroft-Gault Formel) (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund des Möglichkeit für eine erhöhte Belastung durch Vandetanib bei Patienten mit schwerem Nierenversagen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalium <4,0 mmol/L trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Magnesium unter dem Normbereich trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Serum Calcium über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. In Fällen, in denen das Serum Calcium unter dem Normbereich lag, musste das für Albumin korrigierte Calcium eingeholt werden und an die Stelle des gemessenen Serumwerts gesetzt werden. Der Ausschluss musste dann darauf gründen, ob das Albumin-korrigierte Calcium unter die Normgrenze fällt. Korrigiertes Calcium = $Ca + 0,8 \times (4 - \text{serum Albumin})$ (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT Verlängerung entstehen) • Alanin-Aminotransferase, -Aspartat-Aminotransferase oder Alkalische Phosphatase >2,5 x ULRR, oder >5,0 x ULRR, wenn der Prüfarzt dieses mit Lebermetastasen zusammenhängend beurteilt. (Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium) • Signifikantes kardiales Ereignis (z. B. Myokardinfarkt), Vena-cava-superior-Syndrom, NYHA Klassifikation der Herzkrankheit ≥ 2, innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung oder Vorhandensein einer Herzerkrankung, die, laut Meinung des Prüfarztes, das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>entstehen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigeminus, ventrikuläre Tachykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3), symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern trotz Behandlung oder asymptomatisch fortwährende ventrikuläre Tachykardie. Patienten mit Vorhofflimmern, welches durch Medikation kontrolliert wurde, wurden zugelassen. <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen)</i> • Angeborenes Long-QT-Syndrom oder Verwandter ersten Grades mit unerklärtem plötzlichen Tod mit unter 40 Jahren <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen)</i> • QT-Verlängerung mit anderen Medikationen die eine Einstellung der Medikation erforderten <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen)</i> • Vorhandensein eines Linksschenkelblocks <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund von Schwierigkeiten, das QT-Intervall bei Patienten mit Linksschenkelblock akkurat zu messen.)</i> • QTc mit Bazett's Formel unmessbar oder ≥ 480 ms beim Screening-EKG. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc-Intervall ≥ 480 ms beim Screening-EKG hatte, konnte das Screening-EKG 2 Mal wiederholt werden (mindestens 24 Stunden verschoben) für insgesamt 3 EKGs.

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Die durchschnittliche QTc von den 3 Screening-EKGs musste <480 ms liegen, damit der Patient für die Studie qualifiziert ist). Wenn ein Patient vor dem Studieneintritt eine Medikation mit möglicher Assoziation zu Torsades de Pointes (siehe Appendix E, Tabelle 2 des revidierten CSP [Appendix 12.1.1.]) erhielt und die Medikation konnte vor der Studienbehandlung nicht eingestellt werden, musste das Screening-QTc <460 ms sein. <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie, die nicht durch medikamentöse Therapie kontrolliert wird (systolischer Blutdruck >160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg) <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit von Vandetanib, den Blutdruck zu erhöhen)</i> • Vorherige oder aktuelle Malignität anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von Tumoren assoziiert mit MEN2a und MEN2b, Carcinoma in situ der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut <i>(Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit einer vorherigen oder aktuellen Malignität, die Studienendpunkte zu beeinflussen)</i> • Jegliche ungeklärte chronische Toxizität durch eine vorherige Anti-Krebs-Therapie, größer als CTCAE Grad 2 <i>(Dies dient als generelles Sicherheitsausschlusskriterium)</i> • Teilnahme an einer klinischen Studie und /oder Erhalt eines investigativen Medikaments während der letzten 30 Tage (Teilnahme an der Überleben-Follow-up-Periode einer Studie war kein Ausschlusskriterium) <i>(Dieses Sicherheitsausschlusskriterium fand Anwendung, um potenzielle</i>

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Interaktionen zwischen investigativen Wirkstoffen zu verhindern und um Komplikationen bei der Interpretation der Ergebnisse zu vermeiden)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Exposition gegenüber Vandetanib (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit, dass Vandetanib bei Patienten, die eine vorherige Behandlung mit dem Medikament erhalten haben, weniger wirksam sein könnte</i>) • Aktuell schwanger oder stillend (<i>Diese Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund unbekannter Risiken, die während einer Schwangerschaft oder Stillzeit mit einer Vandetanib-Behandlung assoziiert sein könnten</i>) • Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (trifft auf AstraZeneca Mitarbeiter und den Mitarbeiterstab der Forschungseinrichtung zu) (<i>Generelles prozedurales Ausschlusskriterium fand Anwendung, um Interessenskonflikte zu vermeiden</i>) • Vorherige Randomisierung oder Behandlung in der gegenwärtigen Studie <p>Restriktionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des experimentellen Charakters von Vandetanib mussten Frauen 1 Jahr postmenopausal, chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) benutzen, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter Vandetanib oder Placebo eine Schwangerschaft zu vermeiden. Des Weiteren waren orale Kontrazeptiva, zugelassene kontrazeptive Implantate, injizierbarer Langzeitempfangnisschutz, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Spirale oder Tubenligatur erlaubt. Orale Kontrazeption alleine war nicht akzeptabel; zusätzliche mechanische Verhütungsmethoden in Verbindung mit Spermizid mussten benutzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten mussten chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) verwenden, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter Vandetanib oder Placebo, eine Schwangerschaft des Partners zu vermeiden. • Patienten, die Blutspender waren, durften während der Studie und in den folgenden 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienwirkstoffs kein Blut spenden. • Jegliche Begleitmedikationen, die die QTc hätten beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion hätten auslösen können (siehe revidierter CSP, [Appendix 12.1.1]) • Der Gebrauch von Somatostatin (oder Somatostatin Analogon) vor Behandlungsbeginn war zur Kontrolle von Diarrhö erlaubt; allerdings durfte die Dosis nicht erhöht werden sobald der Patient mit dem Studienmedikament begonnen hat. Dosisreduktion war erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	63 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Mexico, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einmal täglich, verblindet, orale Einnahme einer 300 mg Tablette Vandetanib oder einer 300 mg Placebo-Tablette bis eine Progression der Erkrankung eintritt; ab Progression der Erkrankung werden Patienten aus der verblindeten Studie entlassen und haben die Option, eine offene Behandlung mit Vandetanib zu beginnen; bei Auftreten von Grad 3 oder höheren unerwünschten

Item*	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignissen: Möglichkeit der Dosisreduzierung auf 200 mg Vandetanib pro Tag und danach auf 100 mg pro Tag.
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>Im Folgenden steht nach dem Zielkriterium fett gedruckt in Klammern, um welche Art von Zielkriterium es sich handelt.</p> <p>Primäres Zielkriterium: Nachweis einer Verbesserung des PFS mit Vandetanib verglichen mit Placebo bei Patienten mit nichtresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (Wirksamkeit)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis einer Verbesserung der objektiven <i>Ansprechrate</i> (ORR, <i>Objective Response Rate</i>), Krankheitskontrollrate (DCR, <i>Disease Control Rate</i>) und Dauer des Ansprechens (DOR, <i>Duration of Response</i>) mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) 2. Nachweis einer Verbesserung des OS bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt wurden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) 3. Nachweis einer Verbesserung des biochemischen Ansprechens mit Vandetanib verglichen mit Placebo (gemessen durch CTN und Carcinoembryonales Antigen (CEA)) (Wirksamkeit) 4. Nachweis einer Verzögerung der TWP unter Patienten mit MTC nach Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Patienten berichteter Endpunkt (PRO, Patient Reported Outcome)) 5. Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib in dieser Patientenpopulation und Untersuchung jeglichen Einflusses von Demografie und Pathophysiologie des Patienten

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf die PK (PK)</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Bewertung der Beziehung zwischen PK und QTc, der Sicherheit, der Wirksamkeit und Biomarkern (PK/Pharmakodynamik) 7. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit der Vandetanib-Behandlung bei MTC Patienten (Sicherheit) 8. Bestimmung des mutationellen Status des RET-Protoonkogens in der DNA, entnommen aus Tumorproben (Biomarker) <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des Behandlungseffekts von Vandetanib verglichen mit Placebo auf Diarrhö bei Patienten mit MTC. (PRO) 2. Untersuchung von Änderungen im Plasma-VEGF, VEGFR-2 und Basis-Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) -Level bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und ihre Beziehung zur Wirksamkeit (Biomarker) 3. Untersuchung von Änderungen in Serum-Proteinprofilen bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und deren Beziehung zur Wirksamkeit und Progression der Erkrankung (Biomarker) 4. Messung des EGFR-Expressionslevels im Tumorgewebe bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und Bestimmung der Beziehung zwischen Expressionslevel und Wirksamkeit (Biomarker) 5. Untersuchung von Änderungen bei Tumor-Biomarkern der Inhibition von RET, VEGFR und EGFR Signalbahnen (Biomarker) 6. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit

Item ⁷	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>MTC, die an der <i>Baseline</i> keine Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von <10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>7. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit MTC, die an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>8. Nachweis einer Reduktion des Gebrauchs von opioidanalgetischer Medikation bei Patienten mit MTC, die an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>9. Nachweis einer Gewichtssteigerung bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>10. Nachweis einer Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des WHO PS (TDPS, <i>Time to Decline in Patient WHO Performance Status</i>) bei Patienten die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>11. Untersuchung des Effekts von Vandetanib, -verglichen mit Placebo, auf die Lebensqualität (QoL, <i>Quality of life</i>) des Patienten, gemessen durch die <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i> (FACT-G) (PRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Auswertung alle 12 Wochen mittels RECIST. Patienten wurden bewertet bis objektive Progression eintrat. ▪ Alle medizinischen Bilder wurden durch

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Einrichtung und ein zentral ernanntes Auftragsforschungsinstitut (BioClinica [ehemals Bio-Imaging Technologies, Inc.], Newtown, PA USA) bewertet. Für weitere Informationen, siehe Appendix F des revidierten CSP (Appendix 12.1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mit sporadischem MTC mussten eine passend gelagerte Tumorprobe vor der Randomisierung abgeben. Die Resultate waren unbekannt bis die Patienten randomisiert wurden. Wenn bis 2 Wochen vor der Randomisierung keine Tumorprobe verfügbar war, wurde stattdessen eine aktuelle Tumorprobe vor der Randomisierung erhoben. • Bei Patienten mit Tumoren, die aktivierende Mutationen im RET-Gen beherbergen, wurden Tumorproben gesammelt, um den Mutationsstatus des RET-Gens zu ermitteln und um dies zu den klinischen Ergebnissen in Beziehung zu setzen. • Bei Patienten mit hereditärem MTC, die eine nachgewiesene Keimbahn-RET-Mutation haben, war es nicht erforderlich, eine vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe einzureichen. Sie waren aber zulässig für optionale Biopsien. <p>Von Patienten, die in diesen explorativen Teil der Studie eingewilligt haben, wurden optional frische Tumorbiopsien gesammelt, um den Effekt der Vandetanib-Dosierung auf RET, EGFR und VEGFR Signalbahnen in Tumoren zu beschreiben.</p> <p>Tumor-Biopsieproben wurden per Standard-Core-Biopsietechniken oder per Feinnadelbiopsieproben in Paraffinblöcken entnommen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsie: Vor der ersten Dosis des Studienwirkstoffs 2. Biopsie: In Woche 12 nach der Randomisierung (solange der Patient sein Einverständnis nicht zurückgezogen hat) <p>Alle Tumorproben wurden bei Raumtemperatur zu dem Zentrallabor geschickt, welches vertraglich von AstraZeneca bestimmt wurde.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> <i>Screening</i> (Tag -21 bis 0 vor</p>

Item*	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung), die ersten drei Visiten wöchentlich, vierte Visite 2 Wochen später, 5. und 6. Visite alle vier Wochen, danach alle 12 Wochen. Nach Austritt aus verblindeter Studie: 60-Tage <i>Follow-up</i>, Überleben-<i>Follow-up</i></p> <p><u>Erhobene Parameter:</u> Einmalig erhoben: Einverständniserklärung, Demografien, medizinische / chirurgische Geschichte, Einschluss- / Ausschlusskriterien, Krankheitsausmaß, Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen, vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe, Randomisierung zu Vandetanib bzw. Placebo, Verabreichung der 1. Dosis von Vandetanib bzw. Placebo</p> <p>Im Studienverlauf mehrmals erhoben (genaue Erhebungszeitpunkte siehe Studienbericht): Ärztliche Untersuchung*, RECIST Bewertung*, WHO PS, 12-Kanal-EKG*, Vitalzeichen (Blutdruck, Puls, Temperatur)*, Begleitmedikation*, Nebenwirkungsüberprüfung*, Gewicht*, Blutproben für klinische Labortests*, 24-Stunden-Urinalyse, Urinalyse*, Blutproben für CTN/CEA*, Blutproben für Biomarker*, PK Blutproben für Vandetanib*, optionale frische Tumorbiopsie*, Vandetanib / Placebo Ausgabe / Rückgabe (alle 12 Wochen wurden Vandetanib- bzw. Placebo-Rationen für die nächsten 12 Wochen ausgegeben, unbenutzte Studienmedikation musste bei jeder Visite zurückgegeben werden), FACT-G QoL Fragebogen*, patientenberichtete Schmerzerfassung, Häufigkeit des Stuhlgangs (Patienten-erhoben), Schmerzmittelgebrauch (Patienten-erhoben), augenärztliche Untersuchung*</p> <p>*= Parameter, die auch in der offenen Phase nach Progression erhoben wurden (zusätzlich: Rückgabe der verblindeten Medikamente, offene Vandetanib / Placebo Ausgabe / Rückgabe)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	18. Mai 2009 <ul style="list-style-type: none"> • PRO-Variablen wurden korrigiert, was sekundäre und explorative Zielkriterien der Studie beeinflusst hat. PRO-Variablen und statistische Methoden für PRO-Variablen wurden auch für die Konsistenz bei Änderungen der Studien-

Item ⁷	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zielkriterien überarbeitet.</p> <p>Begründung: Um TWP als einziges sekundäres PRO-Zielkriterium und alle anderen PRO-Zielkriterien als explorative Zielkriterien zu identifizieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengewicht wurde von sekundärem zu explorativem Zielkriterium geändert. <p>Begründung: Konsistent mit oben erwähnter Änderung sekundäre Zielkriterien bis auf ORR, DCR, DOR, biochemischem Ansprechen und TWP einzuschränken</p>
7	Fallzahl	Anfänglich angestrebte Anzahl zu rekrutierender Patienten: 232, tatsächlich angemeldete Patienten: 437, Randomisierung erhalten: 331 Patienten, davon 231 Patienten zu Vandetanib randomisiert. 100 Patienten zu Placebo randomisiert
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen: Eine 2:1 Randomisierung annehmend, werden, um eine Verdoppelung des PFS bei 2-seitigem $\alpha = 0.05$ Level und 80% Power zu ermitteln, mindestens 90 Ereignisse benötigt. Angenommen, ein medianes PFS von 12 Monaten in der Kontrollgruppe, eine nichtlineare Rekrutierungsperiode von 22 Monaten und eine minimale <i>Follow-up</i> Zeit von 6, 7 Monaten, müssten 232 Patienten für die Studie rekrutiert werden. D. h. die totale Länge der Studie wurde auf 28,7 Monate geschätzt, um 90 Progressions-Ereignisse zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interim-Analyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware produziert, welches eine Standardprozedur zur Zufallszahlengenerierung einbindet. Dieses Randomisierungsschema wird nach Zentrum stratifiziert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach Standort in 3er Blöcken stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Sobald Patienten für die Studie überprüft werden, müssen sie einen Einschreibungscode (E-code, <i>Enrollment Code</i>) zugewiesen bekommen. Dieser E-code setzt sich zusammen aus der Zentrumsnummer und der

Item*	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	<p>Patientennummer innerhalb des jeweiligen Zentrums (z. B.: erster Patient, der in Zentrum Nummer 0001 überprüft wird, bekommt E-code E0001001 zugewiesen, der zweite überprüfte Patient E0001002, usw.). Diese Nummer ist die persönliche, unverwechselbare Kennung und wird zur Identifizierung des Patienten auf den elektronischen Prüfbögen (eCSF, <i>electronic Case Report Form</i>) benutzt. Bei Eintritt eines Patienten in die Überprüfung sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung / das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren.</p> <p>Ablauf des gesamten Prozesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird identifiziert zur zentralen Registrierung / Randomisationszentrum mittels Initialen, E-code und Geburtstag • IVRS (<i>Interactive Voice Response Services</i>) Die zentrale Registrierung / Randomisierungszentrum informiert den Prüfarzt, die MedID-Nummer dem Patienten beim Randomisierungsbesuch zuzuweisen • Der Prüfarzt wird für jede nachfolgende Ausgabe-Visite IVRS hinzuziehen, um eine neue MedID-Nummer zuzuweisen <p>Bei den Visiten zugewiesene MedID-Nummer entspricht der Behandlung zu der der Patient ursprünglich randomisiert wurde oder er wird eine Dosisreduzierung erhalten, wenn nötig.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Eintritt eines Patienten in die Studie sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung / das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren. • Zuteilung zur Behandlung durch Randomisierungsschema, welches von einer Computersoftware produziert wird.
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?	Studienmedikation wird durch MedID-Nummer gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist. Patienten und Personal des Prüfzentrums waren verblindet, sonst keine weitere Informationen

Item ⁷	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vandetanib- und Placebo-Tabletten sehen identisch aus. Auch die Tablettenverpackungen sind identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden verschiedene Analysepopulationen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ITT-Population – alle randomisierten Patienten 2. PP-Population (per Protokoll Population) – alle randomisierten Patienten, ausgenommen die, die mindestens eine signifikante Protokollabweichung hatten von denen der Sponsor glaubt, dass sie einen potenziellen Einfluss auf die Wirksamkeits-Zielkriterien der Studie haben 3. Sicherheitspopulation – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (d. h. mindestens eine Dosis von Vandetanib/Placebo) 4. PK-Population – alle randomisierten Patienten mit validen Plasma-Konzentrationen von Vandetanib, die zur Vandetanib-Gruppe randomisiert wurden 5. Offene Population – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der offenen Behandlung bekommen haben <p>Variablen zum Zielkriterium Wirksamkeit:</p> <p>a. PFS</p> <p><u>Primaranalyse</u></p> <p>PFS wurde durch alle verfügbaren, durch eine zentrale Beurteilungsstelle ausgewerteten, RECIST-Bewertungen abgeleitet. Die RECIST-Kriterien wurden leicht modifiziert auf Basis von bestimmten radiografischen Charakteristika, hypodensen Läsionen und verkalkten Läsionen benutzt.</p> <p>Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <p>H0: Kein Unterschied zwischen 300 mg und Placebo</p> <p>H1: Unterschied zwischen 300 mg</p>

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf ITT-Population wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt • Angabe der Punktschätzer für das mediane PFS für jede Behandlungsgruppe (grafische Darstellung mit Kaplan-Meier) • Zusammenfassung des Progressionsstatus von Patienten zur Zeit der Analyse • Zusammenfassung der Anzahl an Patienten, die eine Krebs-Folgetherapie nach der Beendigung der randomisierten Behandlung erhielten (Zusätzlich Zusammenfassung über diese ersten Folgetherapien) • Zusammenfassung der medianen Dauer des <i>Follow-Up</i> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PP-Analyse – Log-Rank-Test, basierend auf PP-Population • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, Daten in offener Phase ausgeschlossen – Log-Rank-Test • PFS von einrichtungseigener Beurteilungsstelle – Log-Rank-Test • Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko (Cox-PH-Modell) basierend auf ITT-Population mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN-Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Adjustierung für verkalkte Läsionen – Log-Rank-Test</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine Adjustierung für hypodense oder hypointensive Läsionen – Log-Rank-Test • Whitehead's Methode (Methode zum gruppierten Überleben) um den Einfluss einer unterschiedlichen Häufigkeit von Bewertungen zwischen Behandlungsgruppen zu schätzen • Globaler Interaktionstest mit 1%-Signifikanzlevel für das Cox-Modell <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Mittels Log-Rank-Test, grafische Darstellung mittels <i>Forest Plot</i> Folgende Subgruppen wurden vor der Entblindung vorgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RET-Mutationsstatus • CTN-Verdopplungszeit • CEA-Verdopplungszeit • Anzahl an vorherigen Therapien • Ansprechen auf die jüngste vorherige Therapie • MTC-Status • Geschlecht • Phase/Ausmaß der Erkrankung bei Eintritt • <i>Baseline</i> WHO PS • ethnische Zugehörigkeit • <i>Baseline</i> Werte für p-VEGF, p-VEGFR2 und p-bFGF <p>b. ORR</p> <p><u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p>

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN-Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status</p> <p>c. DCR</p> <p><u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN-Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p>d. DOR</p> <p>2 Arten der Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Tag der nachgewiesenen Krankheitsprogression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression • Zeit vom Tag des ersten nachgewiesenen Ansprechens bis zum Tag der nachgewiesenen Progression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression <p>DOR wurde zusammengefasst als Median des DORs nach beiden Definitionen Kaplan-Meier-Kurven für DOR wurden erstellt</p>

Item ⁷	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e. OS</p> <p>Ist zum Zeitpunkt analysiert worden, an dem auch alle anderen Endpunkte analysiert worden und noch ein zweites Mal, wenn mindestens 50% der Patienten gestorben sind. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse sind 48 Patienten gestorben und es wird erwartet, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse 166 Patienten gestorben sein würden. Das Signifikanzniveau war für die erste Analyse 0,02% mit 99,98% Konfidenzintervallen. Bei der geplanten Überlebensfortschreibung war das Signifikanzniveau 4,98% mit 95,02% Konfidenzintervallen</p> <p><u>Primäranalyse</u> Log-Rank-Test basierend auf der ITT-Population, grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test basierend auf der PP-Population • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox- PH-Modell für PFS) <p>Globaler Interaktionstest wurde basierend auf dem Cox-Modell durchgeführt</p> <p>f. Biochemisches Ansprechen</p> <p>Bestes CEA- und CTN- Ansprechen wird an der <i>Baseline</i> und während der Behandlung bewertet. Therapieansprecher sind die Patienten, die das beste biochemische Ansprechen bei CR und PR haben</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR, <i>Complete Response</i>): Komplette Normalisierung der CEA/CTN-Level nach der Behandlung, bestätigt durch eine wiederholte Prüfung des CEA/CTN-Level

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Partielles Ansprechen (PR, <i>Partial Response</i>): Mindestens 50% Reduzierung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline</i> - Level) • Progressive Erkrankung (PD, <i>Progressive Disease</i>): Mindestens 50% Erhöhung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline</i> - Level) • Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>): Weder ausreichende Normalisierung, um als PR zu gelten, noch ausreichende Normalisierungserhöhung, um als PD zu gelten (Referenz = <i>Baseline</i> - Level) <p>g. Klinische Gewichtszunahme Definiert als Gewichtszunahme um >5% gegenüber des <i>Baseline</i>-Werts und nicht gefolgt von einer Gewichtsüberprüfung, die eine Gewichtsabnahme gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert anzeigt. Dieser Zustand muss mindestens 4 Wochen anhalten ohne dass ein Zusammenhang mit Wassereinlagerungen oder Wassersucht besteht. Klinische Gewichtszunahmerate entspricht dem Anteil an randomisierten Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen Analyse mittels logistischer Regression mit „Behandlung“ als einziger Kovariable, die auf der ITT-Population basiert.</p> <p>h. TDPS Zu gegebenem Zeitpunkt war eine Verschlechterung des WHO PS als ≥ 1 Punkt-Steigerung des <i>Baseline</i>-Werts definiert. TDPS = Intervall vom Tag der Randomisierung bis zur ersten</p>

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Feststellung einer Verschlechterung Primäranalyse Log-Rank-Test basierend auf ITT-Population Resultate als <i>Hazard Ratios</i> Zusätzlich: Punktschätzer des medianen TDPS, Grafische Darstellung: Kaplan-Meier-Kurven</p> <p>Variablen zu PRO:</p> <p>a. Patientenberichtete Schmerzerfassung (BPI, <i>Brief Pain Inventory</i>) Bietet Informationen über Intensität der Schmerzen (sensorische Dimension) und über den Grad, in dem der Schmerz die Funktion beeinträchtigt (Reaktive Dimension). Beurteilungsskala von 0 bis 10 des Grad des Schmerzes und der Beeinträchtigung genereller Aktivität, Stimmung, Laufen und anderer physikalischer Aktivität, Arbeit, sozialer Aktivität, Beziehungen zu anderen und Schlaf. BPI ist selbst-berichtend, für 4 Tage täglich, um einen <i>Baseline</i>-Wert zu erstellen, dann einmal wöchentlich bis Entblindung.</p> <p>Erhobene Bewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelpostenbewertung des Postens „Schlimmster Schmerz“ • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 4-Posten-Schmerzstärke-Index • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 7-Posten-Schmerz-Beeinträchtigungs-Index <p>b. Opioidanalgetika-Gebrauch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selbst-berichtend • Konvertiert zum Äquivalent zu Morphinsulfat in mg/Tag • Für jeden Patienten individuell aufgelistet • Zusammenfassung des Gebrauchs und der

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderungen im Gebrauch ausgehend vom <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Liniendiagramm der mittleren Änderung vom <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>c. TWP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgeleitet vom Posten „Schlimmster Schmerz“ des BPI-SF oder vom Opioidanalgetika-Gebrauch. • Grad der Schmerzprogression entsprach entweder einer Erhöhung von ≥ 2 Punkten vom <i>Baseline</i>-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“ oder einer Erhöhung des Opioidanalgetika-Gebrauchs um ≥ 10 mg/Tag vom <i>Baseline</i>-Wert. • Grad der Verbesserung des Schmerzes entsprach (a) entweder einer Abnahme von ≥ 2 Punkten vom <i>Baseline</i>-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“, während der Gebrauch von Opioidanalgetika um nicht mehr als 10 mg/Tag gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zugenommen hat oder (b) einer Abnahme im Opioidanalgetika-Gebrauch gegenüber der vorherigen Visite um $> 50\%$ ohne eine Zunahme des Postens „Schlimmster Schmerz“ um ≥ 2 Punkte vom <i>Baseline</i>-Wert • Wenn der Patient keine bestätigte Verschlechterung zum Zeitpunkt der Analyse hatte, wurde er am Tag des letzten auswertbaren OS (Kombination des Ansprechens von Opioidanalgetika-Gebrauch und „Schlimmstem Schmerz“) zensiert <p><u>Primäranalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test für TWP

Item ²	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Resultate als <i>Hazard Ratios</i> • Punktschätzer des medianen TWP für jede Behandlungsgruppe und grafische Darstellung des TWP in Kaplan-Meier - Kurven <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test (basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch) • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox-PH-Modell für PFS) • Log-Rank-Test basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch, wobei die „Schlimmster Schmerz“ Bewertungen für Patienten, die für TWP zensiert wurden, extrapoliert wurden, um zu bestimmen, ob sie sich, basierend auf den gesammelten Daten, verschlechtert haben könnten. Falls ja, wurde eine kalkulatorische TWP in der Analyse benutzt. <p>Die Subgruppenanalyse wurde in der ITT-Population mittels Log-Rank-Test für Opioidanalgetika-Gebrauch durchgeführt</p> <p>d. Reduktion von Opioidanalgetika-Gebrauch Analyse mittels Logistischer Regression mit Kovariable Behandlung als einzige Kovariable, die auf der ITT Population basiert Resultate in Form von <i>Odds Ratios</i></p> <p>e. Dauer des Opioidanalgetika-Gebrauchs Als Liste und Zusammenfassung</p> <p>f. FACT-G Mittels FACT-G Fragebogen, der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		alle 12 Wochen bis Beendigung der randomisierten Studie vom Patienten ausgefüllt wurde. Berechnet wurden: Totaler FACT-G Wert und die 4 Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionales Wohlbefinden (FWB)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 12a
-	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) Vandetanib: 231, Placebo: 100 b) Vandetanib: 231, Placebo: 99 c) Patienten in ITT-Population: Vandetanib: 231, Placebo: 100 Patienten in PP-Population: Vandetanib: 215, Placebo: 91
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1 Patient (1%, Placebo-Gruppe) erhielt keine randomisierte Behandlung aufgrund Tod Protokoll Abweichungen (Vandetanib (V):16, Placebo (P):9): <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen von den Basis RECIST-Kriterien (V:2 (0,9%), P:2 (2%)): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Basis RECIST Überprüfung mehr als 28 Tage vor der ersten Dosis der randomisierten Behandlung: V:2 (0,9%), P:2 (2%) • Abweichung von den Einschlusskriterien (V:10 (4,3%), P:5 (5%)): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Kein messbarer Tumor am <i>Baseline</i>: V:9 (3,9%), P:5 (5%) ◦ Keine vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, hereditärem oder sporadischem medullärem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schilddrüsenkarzinom: V:1 (0,4%), P:0 (0%) <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen von den Ausschlusskriterien (V:1 (0,4%), P:0(0%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige oder aktuelle Malignitäten anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme der im Protokoll spezifizierten): V:1 (0,4%), P:0 (0%) • Abweichungen von der Begleitmedikation (V:0 (0%), P:1(1%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme von CYP3A4 Induzierern für mindestens 14 Tage während der randomisierten Behandlung: V:0 (0%), P:1(1%) • Abweichungen von der Randomisierung (V:4 (1,7%), P:1 (1%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine Dosis der falschen randomisierten Behandlung erhalten: V:4 (1,7%), P:0 (0%) ○ Wurde randomisiert, hat aber keine randomisierte Behandlung erhalten: V:0 (0%), P:1 (1%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschrieben: 23. November 2006 Letzter Patient eingeschrieben: 19. Oktober 2007 Daten <i>Cut-off</i> : 31. Juli 2009 Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> nach Daten <i>Cut-off</i> : 103 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet: voraussichtlich Dezember 2016
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

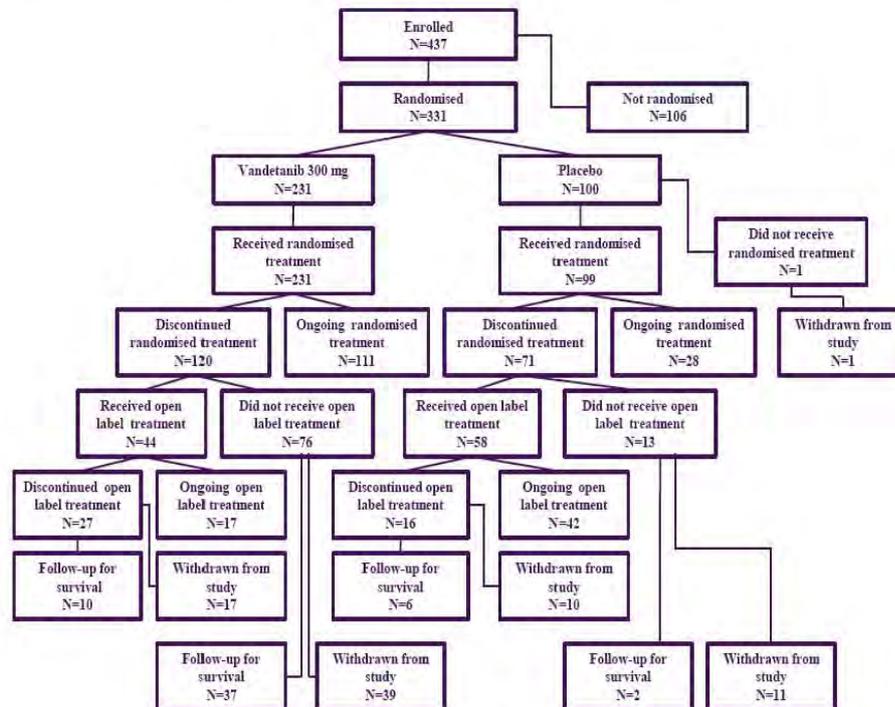


Abbildung 22: Flussdiagramm Patientenverteilung Studie D4200C00058

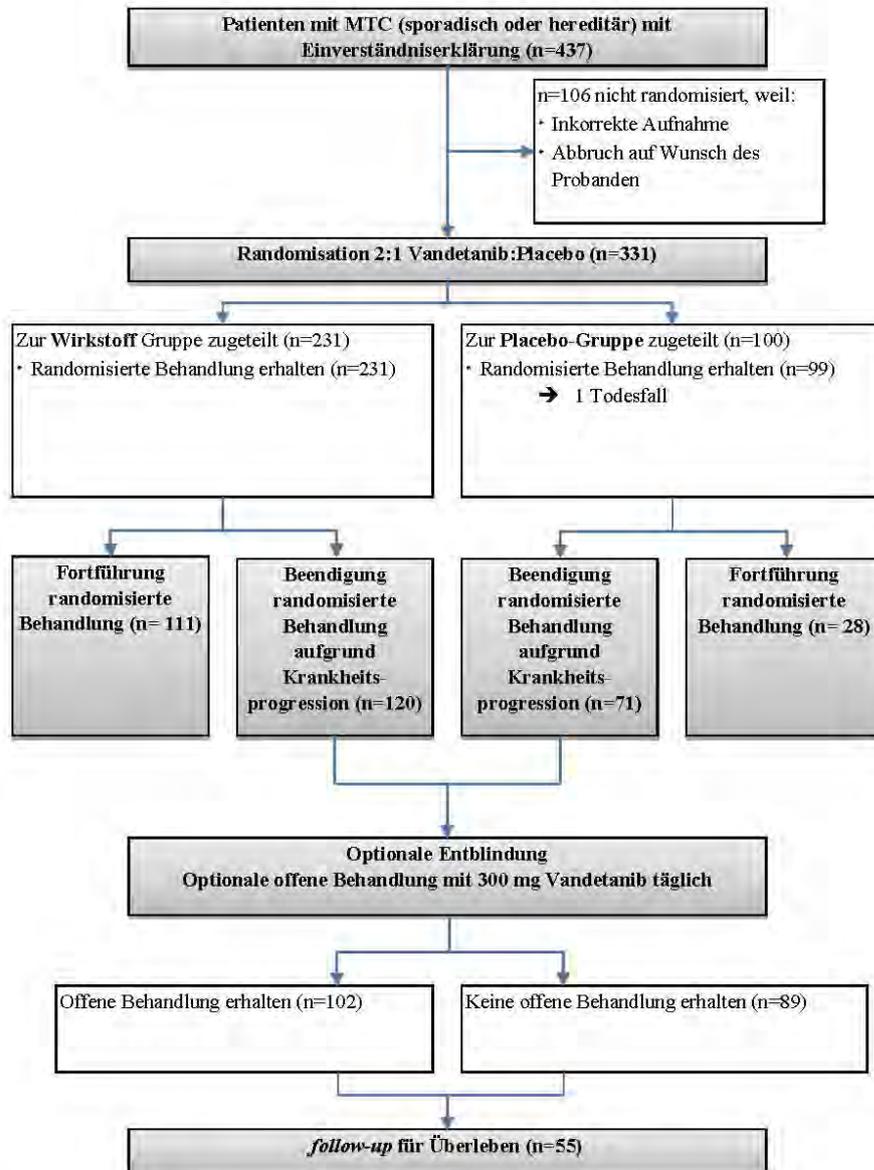


Abbildung 23: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00058

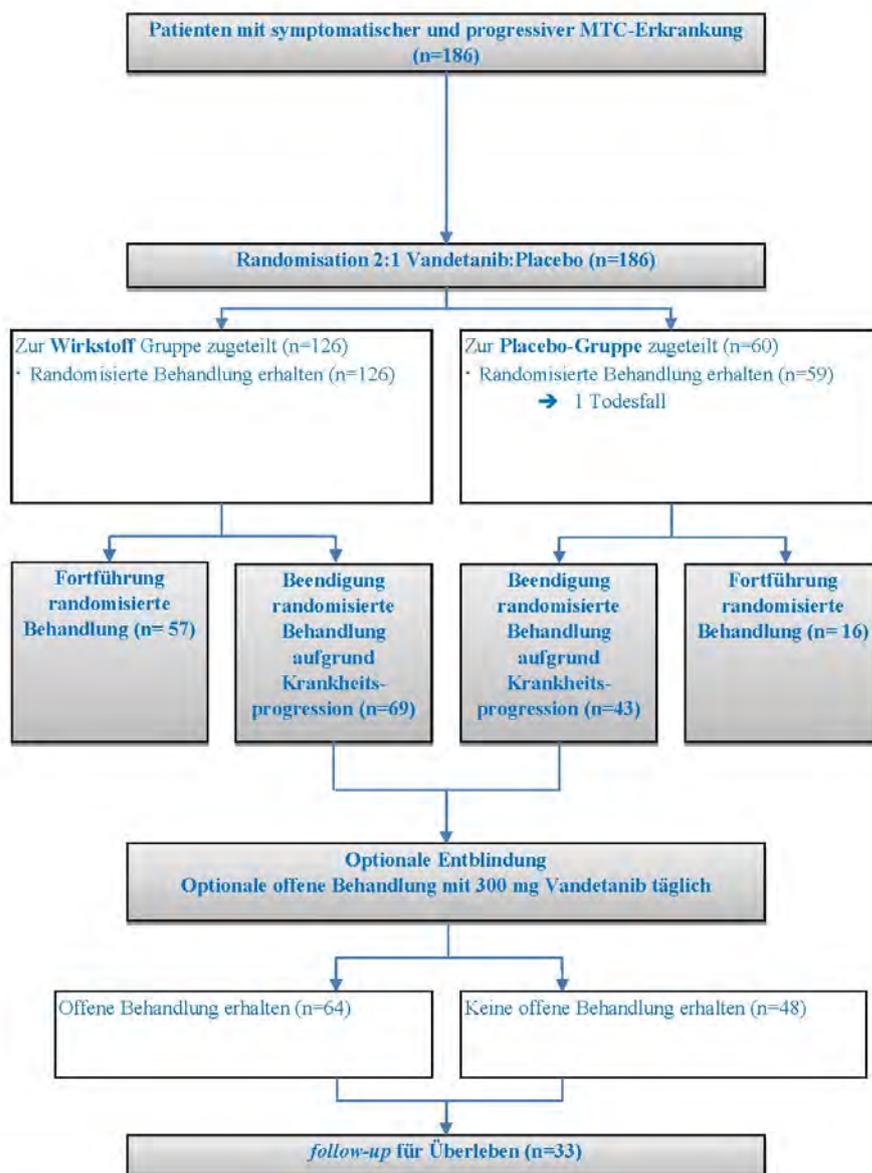


Abbildung 24: Flussdiagramm Teilpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung in Studie D4200C00058

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Bewertung der objektiven Ansprechrate von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC, die mit 300 mg Vandetanib als Monotherapie behandelt wurden. Eine beobachtete Ansprechrate größer 0% wurde als Studienziel definiert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des biochemischen Ansprechens von Calcitonin (CTN) bei Behandlung mit Vandetanib 2. Untersuchung, ob Vandetanib zu einem Rückgang der Stuhlgangshäufigkeit und Verbesserung der Stuhlgangskonsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbbaaren hereditärem MTC vorliegt 3. Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS) 4. Untersuchung der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR), der Dauer des objektiven Ansprechens (<i>Duration of Objective Response</i>, DOR) und der Dauer der Krankheitskontrolle (<i>Duration of Disease Control</i>) 5. Bewertung des WHO <i>Performance Status</i> (WHO PS) 6. Beschreibung der Pharmakokinetik in dieser Population 7. Beschreibung des pharmakokinetischen - pharmakodynamischen Zusammenhangs zwischen der Vandetanib Exposition und Veränderungen der QTc Verlängerung, der seltenen Ereignisse, des Ansprechens, der TTP und Veränderungen der CTN- und CEA-Konzentration 8. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib in dieser Patientenpopulation <p>Explorative Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des basalen CTN Levels nach einem <i>calcium-pentagastrin stimulation test</i> in ausgewählten Patienten mit einem kompletten biochemischen Ansprechen. 2. Untersuchung, ob eine Veränderung des Baseline Plasma Level des <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF), <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i> (bFGF) und CEA prognostischen Wert bei Patienten mit MTC das Ansprechen von Vandetanib verändert. 3. Effekt von Vandetanib auf DNA Mikroarray Muster 4. Effekt von Vandetanib auf Lebensqualität (QOL) und auf vom Tumor hervorgerufener Diarrhö unter Verwendung des FACTT-D (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Diarrhea)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	
4	Studiendesign	Internationale, einarmige, multizentrische, offene, zwei-stufige Phase-II-Studie. 30 Patienten waren insgesamt geplant. Falls nach 15 Patienten kein einziges Ansprechen vorlag, wurden keine weiteren Patienten rekrutiert.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Prüfzentren in der USA und Frankreich Erster Patient aufgenommen: November 2004 Letzter Patient abgeschlossen: Februar 2008 Exposition: Täglich 300 mg Vandetanib, oral, bis zur Progression
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an, Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung unterschrieben 2. Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 3. Histologisch bestätigte Diagnose: MEN 2a, MEN 2b oder FMTC mit einer charakteristischen Keimzellmutation im RET Protoonkogen (Tumorblock, Polymerase Chain Reaction [PCR] Analyse, und / oder Familienhistorie wird angefordert, um die Diagnose zu bestätigen). Die Unterlagen müssen in der Patientenakte vorliegen. 4. WHO <i>Performance Status</i> 0-2 5. Fähig, die Studienmedikation zu schlucken 6. Mindestens eine messbare Läsion von mindestens 1 cm Durchmesser im CT-Aufnahme oder 2 cm mit konventionellen Techniken 7. Negativer Serum-Schwangerschafts-test für Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen: mind. 1 Jahr postmenopausal, Sterilisation oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (oral verabreichtes Verhütungsmittel, Barrieremethoden, zugelassenes Implantat, Langzeitinjektion, intra-uterine Methode oder Ligatur der Eileiter) Männer: Vasektomie oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der Studiendauer 8. Schlucken der Medikation als ganze Tablette ohne Kauen, Zerkleinern oder Teilen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehirnetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mind. 4 Wochen vor der ersten Dosis bestrahlt und stabil ohne Behandlung mit Steroiden für mind. eine Woche 2. Nachweis eines Phäochromozytoms, basierend auf einem Vorkommen von Katecholaminen im Urin in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der 24h Untersuchung</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Weniger als $1,5 \times 10^9/L$ Neutrophile oder weniger als $100,000/mm^3$ Platelets 4. Serum Bilirubin größer als 1,5 x oberes Limit des Referenzwertes (ULRR) 5. Serum Kreatinin größer als 1,5 x ULRR 6. Kaliumkonzentration kleiner 3,5 mEq/l, Kalzium (ionisiertes Kalzium oder für Albumin adjustiertes), oder Magnesium Konzentrationen außerhalb der Normalwerte, sofern nicht von AstraZeneca genehmigt. Zugabe von Elektrolyten ist möglich. 7. ALT oder Aspartate Aminotransferase (AST) größer als 2,5 x ULRR, bzw. ALT oder AST größer als 5,0 x ULRR, falls der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Lebermetastasen diagnostiziert oder alkalische Phosphatase (ALP) größer als 2,5 x ULRR 8. Vorliegen einer schweren oder unkontrollierten systemischen Krankheit, einschließlich Hepatitis B- oder HIV. Ein Screening für chronische Krankheiten ist nicht erforderlich, obwohl Patienten mit bekannten chronischen Krankheiten nicht eingeschlossen werden sollten. 9. Signifikanter kardiologischer Vorfall (einschließlich symptomatischer Herzfehler, Herzinfarkt, oder Angina) innerhalb der letzten 3 Monate der ersten Studiendosis oder Vorhandensein einer kardiologischen Krankheit, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöht 10. Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3) oder Vorgeschichte einer symptomatischen oder fortwährenden ventrikulären Tachykardie. Klinische Signifikanz wird durch den Prüfarzt bestimmt. 11. Chronisches Vorhofflimmern 12. Vorgeschichte von QTc Intervall Verlängerungen bei anderen Medikamenten 13. Angeborenes langes QT Syndrom 14. QTc nach Bazett-Korrektur nicht messbar oder ≥ 480 ms bei der ECG Screening-Untersuchung. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc Intervall ≥ 460 ms beim Screening EKG hatte, konnte der Screening EKG nach mindestens 24h wiederholt werden. Die durchschnittliche QTc beider EKGs musste dann unter 460 ms liegen. Falls ein Patient nach diesem Kriterium einschließbar ist, wird als Baseline EKG Wert der Durchschnitt aus diesen beiden EKGs und dem EKG direkt vor erster Studienmedikation verwendet. 15. Verbotene Begleitmedikation in dieser Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einschließlich 5HT3 Antagonisten; starke und mittlere CYP3A4 Hemmer, starke und mittlere CYP3A4 Induktoren, Medikationen, die das QTc Intervall verlängern oder <i>Torsades de Pointes</i> hervorrufen, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen. Siehe auch Kapitel 3.4.9.1 „<i>Cancer and other concomitant treatment</i>“ im Studienprotokoll.</p> <p>16. Vorgeschichte von linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) weniger als 45%, gemessen durch <i>multi-gated acquisition scan</i> (MUGA) oder Echokardiogramm (ECHO) für Patienten mit früherer Anthrazyklin Therapie (Gesamtdosis > 450 mg/m²) oder signifikante kardiovaskuläre Krankheit oder Brustbestrahlung, wie vom Prüfarzt bestimmt.</p> <p>17. Unkontrollierte Hypertension (systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg)</p> <p>18. Jegliche andere Malignität oder Vorgeschichte einer Malignität in den letzten 5 Jahren, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen (mit Ausnahme von Nichtmelanom-Hautkrebs oder <i>Carcinoma in situ</i> des Zervix)</p> <p>19. Chemotherapie und / oder Bestrahlungstherapie, falls diese nicht in den letzten 4 Wochen vor erster Studienmedikation endeten</p> <p>20. Jegliche ungelöste chronische Toxizität mit CTCAE Grad größer 2 von vorherigen Antitumor Therapie, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen.</p> <p>21. Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen (abgesehen von Studien zur Lebensqualität)</p> <p>22. Aktuell schwanger oder stillend</p> <p>Herkunft: Patienten aus der USA und Frankreich</p>
6b	<p><i>Kohortenstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	<p>Primäres Zielkriterium: Objektive Ansprechrate (ORR) nach dem modifizierten RECIST-Kriterium. ORR ist definiert als der Prozentsatz an Patienten, die eine komplette oder partielle Remission (bestätigt nach mindestens 4 Wochen) hatten.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: 1. Biochemisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes bei Calcitonin (CTN) nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Vandetanib</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Symptomatisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes der Stuhlgangshäufigkeit und -konsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbba-rem hereditärem MTC nach Behandlung mit Vandetanib 3. Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival, PFS</i>) gemessen von der ersten Dosisgabe bis Progression oder Tod 4. <i>Disease Control Rate</i> (DCR; Rate der Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 24 Wochen) <p>Dauer des objektiven Ansprechens (<i>Duration of Objective Response, DOR</i>) gemessen vom Beginn des Ansprechens bis zur Progression. Weitere Berechnungsweise, die ebenfalls ausgewertet wird, ist die Dauer von der ersten Dosis bis zur Progression für Patienten mit einem objektiven Ansprechen</p> <p>Dauer der Krankheitskontrolle (<i>Duration of Disease Control</i>) gemessen von der ersten Dosisgabe bis zur Progression.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Bewertung des WHO <i>Performance Status</i> (WHO-PS) <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FDG-PET (2-[F-18] fluor-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography) 2. Calcium-pentagastrin stimulation test 3. CEA levels (<i>Carcinoembryonic antigen</i>) 4. DNA (<i>Deoxyribonucleic acid</i>) Mikroarray Muster 5. FACIT-D (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea</i>) 6. RET (<i>Rearranged during Transfection (proto-oncogene)</i>), phospho-RET, EGFR (<i>Epidermal growth factor receptor</i>), phospho-EGFR, VEGFR-2 (<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>), phospho-VEGFR-2, MAPK (<i>Mitogen-activated protein kinase</i>), phospho-MAPK, SHC protein (<i>Src homology 2 domain containing</i>), phospho-SHC protein
8	Datenquellen/Messmethoden	Für das primäre Zielkriterium wurden radiologische Untersuchungen durchgeführt und entsprechend den RECIST Kriterien bewertet.
9	Bias	<p>Ein zentraler Review der CT/MRI <i>scans</i> für den primären Endpunkt wurde durchgeführt um einen Zentrumsbias zu vermeiden.</p> <p>Beim FACIT-D wurden entsprechende Maßnahmen getroffen, falls sich Hinweise auf eine Symptomatik bei den fehlenden Werten ergaben, um potentiellen Bias zu vermeiden.</p>
10	Studiengröße	Die Studie hatte ein zweistufiges Design mit jeweils 15 geplanten Patienten pro Stufe. Falls nach den ersten 15

Item ⁹	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten kein einziges Ansprechen vorlag, wurden keine weiteren Patienten rekrutiert. 30 Patienten wurden eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Siehe Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Grundlage: <i>Intention-To-Treat</i> -Prinzip Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurden keine statistischen Vergleiche durchgeführt. Berechnung der Zielkriterien Berechnung von exakten 95%-Konfidenzintervallen zu den Endpunkten ORR, CTN-Response, DCR, Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „PFS“ „ <i>Duration of Disease Control</i> “ und „DOR“, einschließlich dem medianen Überleben und entsprechendem 95% Konfidenzintervall. Berechnung des Mittelwerts, Medians, der Standardabweichung sowie Maximum und Minimum für Endpunkte mit stetigen Zielparametern (z. B. FACIT-D Score und die Laborwerte). Zusammenhänge verschiedener Parameter (z. B. Vandetanib-Plasmakonzentration und unerwünschte Ereignisse) wurden anhand von Korrelationen dargestellt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Fehlende Werte beim FACIT-D wurden entsprechend der üblichen Vorgaben beim FACIT-D behandelt (d.h. 50% der Werte mussten vorhanden sein, damit eine FACIT Subskala ausgewertet wurde).
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to follow-up“)) <i>Fallkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Patienten mit vorzeitigem Ausscheiden wurden als non-Responder betrachtet.
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren	35 Patienten wurden gescreent. 30 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und behandelt. 13 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen.

Item*	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Siehe Flow Chart unten.
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

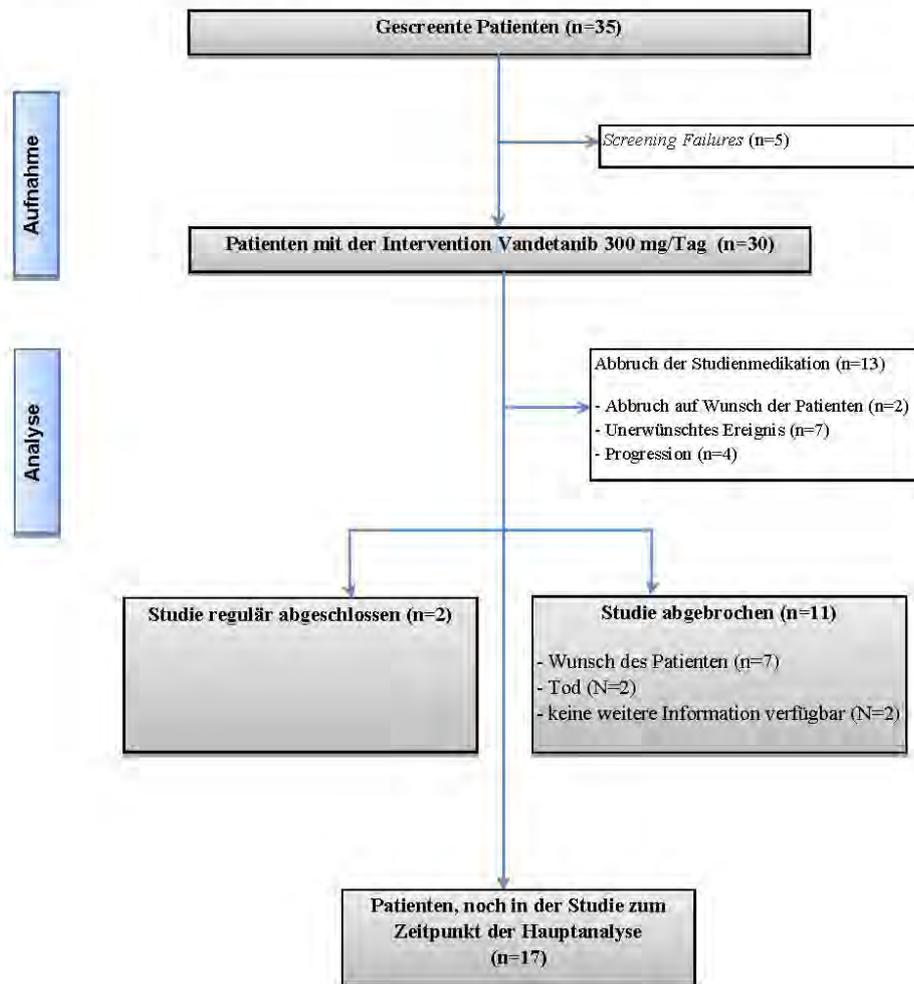


Abbildung 25: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00008

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D4200C00068

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	<p>Primäres Ziel: Bewertung der objektiven Ansprechrate von Patienten, die mit 100 mg Vandetanib als Monotherapie behandelt wurden. Eine beobachtete Ansprechrate von 20% wurde als Studienziel definiert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung in dieser Patientenpopulation 2. Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS) 3. Untersuchung der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR), der Dauer bis zum objektiven Ansprechen (<i>Duration of Objective Response</i>, DOR) und der Dauer der Krankheitskontrolle (<i>Duration of Disease Control</i>) 4. Bewertung der Veränderung des WHO Performance Status (WHO (PS)) gegenüber dem Ausgangswert unter Benutzung des World Health Organisation (WHO) PS 5. Untersuchung, ob ein Anstieg der Stuhlgangshäufigkeit bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit hereditärem MTC vorliegt 6. Bewertung des Effekts der Dosis 100 mg Vandetanib auf die Konzentration von Calcitonin (CTN) und des carcinoembryonalen Antigens (CEA) 7. Beschreibung der Pharmakokinetik in dieser Population 8. Beschreibung des pharmakokinetischen - pharmakodynamischen Zusammenhangs zwischen der Vandetanib Exposition und Veränderungen der QTc Zwischenraum, der seltenen Ereignisse, des Ansprechens, des PFS und Veränderungen der CTN- und CEA-Konzentration <p>Explorative Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung, ob der Ausgangs-Plasmaspiegel von CTN und/oder CEA eine prognostische Signifikanz für Patienten mit MTC hat und ob die Exposition mit Vandetanib die CTN- und CEA-Konzentrationen erhöht oder erniedrigt 2. Erforschung des Effekts von Vandetanib auf die Lebensqualität unter Benutzung der <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i> (FACT-G) 3. Einschätzung des Effekts von Vandetanib auf die Aktivität des RET Onkoproteins, des EGFRs und des VEGFR-2 im Tumorgewebe 4. Bestätigung der Keimbahn-RET-Mutation im Tumorgewebe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Einschätzung des Effekts von Vandetanib auf zirkulierende Angiogenese-Biomarker, auf die Tumorlast und - auf urinbasierte Biomarker
-	Methoden	
4	Studiendesign	Internationale, einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	9 Prüfzentren in Australien, Italien, Kanada, Niederlande, Rumänien, Schweiz, Spanien, und den USA Erster Patient aufgenommen: 29 August 2006 Letzter Patient abgeschlossen: 31. Januar 2008 Täglich 100 mg Vandetanib, oral, bis zur Progression Post-Progressive Behandlung von 300 mg Vandetanib, falls der Prüfarzt einen Nutzen für den Patienten sieht
6	Studienteilnehmer	
6a	<p><i>Kohortenstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl an; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p><i>Querschnittstudie</i> (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung 2. Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter 3. Histologisch bestätigte Diagnose: lokal fortgeschrittenes oder metastasierender hereditärer MTC₂ für den keine Standardtherapie mehr verfügbar ist 4. Lebenserwartung \geq 12 Wochen 5. WHO Performance Status 0-2 6. Mindestens eine messbare Läsion von mindestens 10 mm Durchmesser an der breitesten Stelle durch Spiral-CT, CT-Scan (5 mm Schichtdicke) oder 20 mm mit konventionellen Techniken ($>$ 5 mm Schichtdicke) gemäß des modifizierten RECIST-Kriteriums 7. Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen: mind. 1 Jahr postmenopausal, Sterilisation oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode Männer: Vasektomie oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der Studie 8. Schlucken der Medikation als ganze Tablette ohne Kauen, Zerkleinern oder Teilen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mind. 4 Wochen vor der ersten Dosis bestrahlt und stabil ohne Behandlung mit Steroiden für mind. eine Woche 2. Letzte Dosis der vorherigen Chemotherapie in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie 3. Bestrahlung in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie 4. Größere Operationen in den letzten 4 Wochen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unzureichend geheilter chirurgischer Eingriff vor Beginn der Studientherapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Ungeklärte Toxizitäten mit CTCAE-Grad ≥ 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Institutes of Health, National Cancer Institute) von vorheriger Antitumorthherapie 6. Serum-Bilirubin-Konzentration > 1.5 mal dem oberen Grenzwert des Referenzbereichs (ULRR) 7. Serum-Kreatinin-Konzentration > 1.5 mal ULRR oder Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min (Berechnet durch die Cockcroft-Gault-Formel) 8. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) oder alkalische Phosphatase (ALP) > 2.5 mal ULRR ohne nachweisbare Lebermetastasen, sonst > 5 mal ULRR falls der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Lebermetastasen diagnostiziert 9. Bedeutendes kardiales Ereignis (z. B. Herzinfarkt, Vena-cava-superior-Syndrom, New York Heart Association classification of heart disease ≥ 2) in den letzten 3 Monaten vor Studieneintritt oder Vorhandensein einer Herzerkrankung, die laut Meinung des Prüfarztes, das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht 10. Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale vorzeitige ventrikuläre Kontraktion (PVCs), Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie, symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3) oder asymptomatisch fortwährende ventrikuläre Tachykardie. Patienten mit Vorhofflimmern, welches durch Medikation kontrolliert worden ist, werden zugelassen 11. Angeborenes long-QT-Syndrom oder Verwandtschaft ersten Grades mit einem ungeklärten plötzlichen Todesfall unter 40 Jahren 12. QT-Verlängerung mit anderen Medikamenten, die einen Abbruch dieser Therapie erfordern 13. Linksschenkelblock 14. QTc nach Bazett-Korrektur nicht messbar oder ≥ 480 ms bei der EKG Screening-Untersuchung. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc Intervall ≥ 480 ms beim Screening EKG hatte, konnte das Screening-EKG zweimal wiederholt werden. Die durchschnittliche QTc musste dann unter 480 ms liegen. 15. Kaliumkonzentration < 4.0 mmol/l trotz Ergänzung, Kalzium (ionisiert oder Albumin-korrigiert) oder Magnesium außerhalb des Referenzbereichs trotz Ergänzung 16. Schwangerschaft oder stillend Frauen 17. Begleitende Medikation, welche die QTc-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlängerung auslösen könnte (mit Ausnahme von Somatostatin oder Somatostatin-Analogen) und / oder verbotene Medikamente laut Studienprotokoll 18. Nichtkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg) 19. Vorgegangene oder aktuelle bösartige Tumore an anderen Stellen in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme eines Carcinoma in situ des Zervix oder angemessene behandelte Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut 20. Anzeichen für schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, oder der aktuelle Gesundheitszustand ist für eine Studienteilnahme/Einhaltung des Protokolls nach Meinung des Prüfarztes unvorteilhaft. 21. Vorgegangene Teilnahme an der vorliegenden Studie oder vorgegangene Teilnahme an einer Studie mit einer Behandlung durch Vandetanib 22. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (angewandt auf Personal von AstraZeneca oder Personal des Prüfzentrums) 23. Erhalt jeglicher Prüfmedikation innerhalb 30 Tage vor Beginn dieser Studie
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Variable für primäres Ziel: Objektive Ansprechrate (ORR) nach dem RECIST-Kriterium ORR ist definiert als der Anteil (%) an Patienten, die eine komplette oder partielle Remission hatten. Variablen für sekundäre Ziele: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschter Ereignissen (UE) - Klinisch signifikante abnormale Laborwerte, EKG-Veränderungen und Vitaldaten - Progressionsfreies Überleben (PFS): gemessen von der ersten Medikamentengabe bis zur Progression - Disease Control Rate (DCR; Rate der Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 12 Wochen) - Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) - Duration of Disease Control (Dauer von erster Dosis bis zur Progression für Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 12 Wochen) - Performance Status (PS) basierend auf dem WHO-Kriterium

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit des Stuhlgangs bei Patienten mit symptomatischem Durchfall - Änderungen des CTN und CEA Levels - PK und PD von Vandetanib - QTc Intervall Variablen für explorative Ziele: <ul style="list-style-type: none"> - Lebensqualität (FACT-G) - RET Onkoprotein, RET Genmutation - EGFR und die VEGFR-2 Signalbahnen - Serum Protein - Plasma VEGF, VEGFR2 und bFGF - Urinäres Katecholamin, Metanephrin und Normetanephrin
8	Datenquellen/Messmethoden	Für das primäre Zielkriterium wurden radiologische Untersuchungen durchgeführt und entsprechend den RECIST Kriterien bewertet.
9	Bias	Beim FACT-G wurden entsprechende Maßnahmen getroffen, falls sich Hinweise auf eine Symptomatik bei den fehlenden Werten ergaben, um potentiellen Bias zu vermeiden. Falls ungeplanten Tumoruntersuchungen stattfanden, an denen keine Progression festgestellt werden konnte, sollte das die nächste Untersuchung trotzdem zum geplanten Zeitpunkt stattfinden, um keinen Bias, durch unterschiedliche Messpunkte zu erzeugen.
10	Studiengröße	Annahmen: Die Fallzahl von 15 Patienten wurde aus folgendem Grund gewählt: Sofern kein Ansprechen bei 15 Patienten vorliegt, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die ORR \geq 20% ist, bei weniger als 5%.
11	Quantitative Variablen	Siehe Item 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von <i>Confounding</i>	Grundlage: <i>Intention-to-Treat</i> -Prinzip Berechnung der Zielkriterien Berechnung von exakten 95%-Konfidenzintervallen zu den Endpunkten „ORR“, „CTN-Response“, „DCR“, Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „PFS“, „Duration of Disease Control“ und „DOR“, einschließlich dem medianen Überleben und entsprechendem 95% Konfidenzintervall, Berechnung des Mittelwerts, Medians, der Standardabweichung sowie von Maximum und Minimum für den FACT-G Score und die Laborwerte Berechnung der Korrelation des Serum-Proteinexpressionsprofils und der Tumormarker mit PFS, ORR, DCR und DOR
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend

Item*	Charakteristikum	Studieninformation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Fehlende Werte beim FACT-G wurden entsprechend der üblichen Vorgaben beim FACT-G behandelt (d.h. 50% der Werte mussten vorhanden sein, damit eine FACIT Subskala ausgewertet wurde).
12d	<i>Kohortenstudie</i> (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („loss to Follow-up“)) <i>Falkkontrollstudie</i> (Berücksichtigung des <i>Matchings</i> (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) <i>Querschnittsstudie</i> (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (<i>Sampling strategy</i>) berücksichtigen)	Patienten mit vorzeitigem Ausscheiden wurden als non-Responder betrachtet.
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	22 Patienten wurden eingeschlossen. 19 dieser Patienten wurden mit Vandetanib behandelt (siehe auch Flow-Chart unten).
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Siehe Flow Chart unten
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

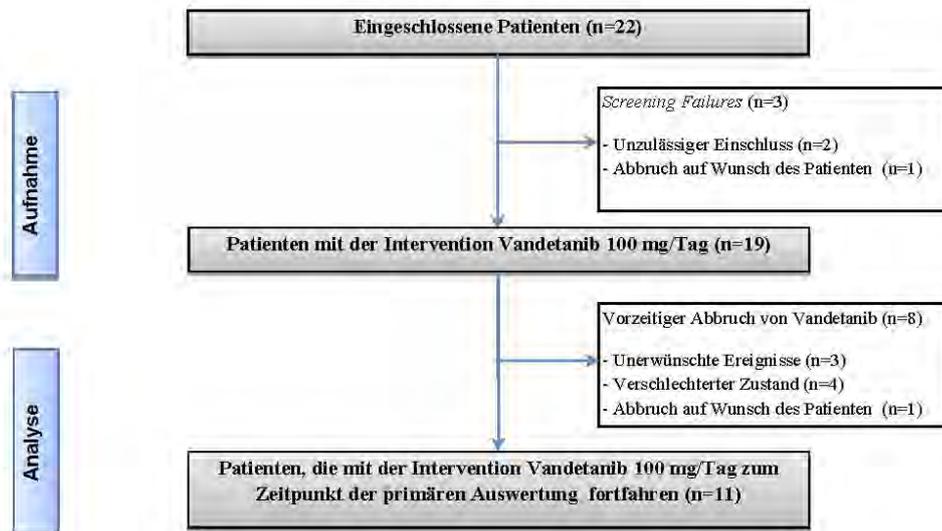


Abbildung 26: Flussdiagramm Studiendesign Studie D4200C00068

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00058

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: _ D4200C00058

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	D4200C00058 CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Da Patienten gemäß *Good Clinical Practice* vor Beginn der Studie über zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt werden müssen, ist die Gefahr einer Entblindung der Patienten und Behandler bei Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich gegen Placebo, gegeben. Daher wird endpunktspezifisch die mögliche Entblindung der Patienten diskutiert. Da für nahezu alle Endpunkte von einer Verblindung ausgegangen wird, wird auf Studienebene der Punkt mit „ja“ bewertet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium: obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des erwartenden Nebenwirkungsprofils ist die Gefahr einer Entblindung der Patienten und Behandler bei Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich gegen Placebo, gegeben. Daher wird endpunktspezifisch die mögliche Entblindung der behandelnden Ärzte diskutiert. Da für nahezu alle Endpunkte von einer Verblindung ausgegangen wird, wird auf Studienebene der Punkt mit „ja“ bewertet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Abweichung der geplanten Fallzahl. Anstelle von 232 Patienten wurden 331 Patienten randomisiert

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben (OS)

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

Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv zu bewerten und ist durch eine mögliche Entblindung aufgrund des typischen Nebenwirkungsprofils nicht beeinflusst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht), Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Aussagekraft der Ergebnisse durch Cross-Over stark eingeschränkt

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aussagekraft der Ergebnisse durch Cross-Over stark eingeschränkt

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Die primäre Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates (ORR)

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

Die Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Surrogat: Biochemisches Ansprechen (CTN;CEA)

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

Die Analyse der CTN- bzw. CEA-Spiegel wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, Zentrallabor durchgeführt, wodurch eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen ist

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)

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

Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten im Vandetanibgruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Nebenwirkungen überlagern und vom Patienten schwer zu differenzieren sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand FACT-G

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

Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten im Vandetanibgruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Nebenwirkungen überlagern und vom Patienten schwer zu differenzieren sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Der Anteil der Patienten, die in der Berechnung deskriptiver Statistiken nicht berücksichtigt wurde, war zu allen Zeitpunkten hoch (bereits zu Woche 24 größer als 20% in der Vandetanib-Gruppe und fast 30% in der Placebo Gruppe) und war zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der mangelhaften Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ bewertet

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten im Vandetanibgruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Nebenwirkungen überlagern und vom Patienten schwer zu differenzieren sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00008

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: D4200C00008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An Open-Label, Two-Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma	D4200C00008 CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Keine Randomisierung fand aufgrund des einarmigen Studiendesigns statt.

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie wurde einarmig und dadurch offen durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und dadurch offen durchgeführt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

mus. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

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

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

Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden angemessen und wie geplant berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Objektive Ansprechrate (ORR) (primärer 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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: WHO Performance Status

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind dargestellt. Fehlende Werte wurden dargestellt.
Das ITT Prinzip kann durch das einarmige Studiendesign nicht verletzt werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand FACIT-D

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00068

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: D4200C00068

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	D4200C00068 CSR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Keine Randomisierung fand aufgrund des einarmigen Studiendesigns statt.

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie wurde einarmig und dadurch offen durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und dadurch offen durchgeführt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Objektive Ansprechrate (ORR) (primärer 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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: WHO Performance Status

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand FACT-G

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie hatte ein einarmiges Studiendesign, so dass keine Verblindung möglich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
